

**VERGLEICH DER
ANTIDEPRESSIVEN WIRKUNG VON
AHR-1118 UND IMIPRAMIN**

Annemarie Nürnberg

1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.H.Hippius

VERGLEICH DER ANTIDEPRESSIVEN WIRKUNG VON

AHR-1118 und IMIPRAMIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annemarie Nürnberger

aus Cham

1980

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter:..... Prof.Dr.H.Hippius

Mitberichterstatter:.....

Dekan:..... Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung:..... 8.10.81



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Bedeutung und pharmakologische Eigenschaften von IMIPRAMIN	1
1.2 Bisherige Forschungsergebnisse zu AHR-1118	4
1.2.1 Strukturchemischer Aufbau	4
1.2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen	5
1.2.2.1 Pharmakologische Wirkungen	5
1.2.2.2 Pharmakokinetik	8
1.2.2.3 Toxizität	8
1.2.3 Klinische Untersuchungen	8
1.3 Die Methode der Doppelblindprüfung	10
1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	11
2. METHODIK	13
2.1 Patientenauswahl und Kriterien	13
2.2 Behandlungsplan	19
2.2.1 Aufbau der Studie und Anzahl der Patienten	19
2.2.2 Dosierungsschema und Zusatzmedikation	20
2.3 Untersuchungen	21
2.3.1 Psychopathologische Befunde	21
2.3.2 Somatische Befunde und Laborkontrollen	22
3. DATENAUSWERTUNG	23
3.1 Kriterien für Responder und Non-Responder	23
3.2 Somatische Variablen	23
3.3 Auswertung der HAMILTON-Depressionsskala und der V.ZERSSON-Befindlichkeitsskala	24
3.4 AMDP-Auswertung	25
3.5 Depressionsskala von KELLNER und ZUNG-Skala	27

4.	ERGEBNISSE	28
4.1	Beschreibung der Patientenstichprobe und Vergleich der beiden Gruppen	
4.1.1	Allgemeine Daten	28
4.1.2	Krankheitsvorgeschichte	28
4.1.3	Diagnoseänderungen	29
4.1.4	Therapieabbrüche	29
4.2	Psychopathologische Befunde	30
4.2.1	HAMILTON-Depressionsskala und V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala	30
4.2.2	AMDP-Befunde	35
4.2.2.1	Auswertung der Einzelsymptome	35
4.2.2.2	Auswertung der AMDP-Befunde auf Syndromebene	50
4.2.3	Korrelation der Skalen	62
4.3	Somatische Befunde	63
4.3.1	Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	63
4.3.2	Kreislaufgrößen	66
4.3.3	Körpergewicht	66
4.3.4	Laborwerte	66
4.3.5	EEG und EKG	67
4.4	Allgemeiner Therapieerfolg - Responder und Non-Responder	67
4.5	Zusatzmedikamente	68
4.6	Messung der Cortisol-Plasmaspiegel	71
4.7	Nachbehandlung	76
5.	DISKUSSION	79
6.	ZUSAMMENFASSUNG	85

1. EINLEITUNG

Die Geschichte der pharmakologischen Therapie von Depressionen begann im Jahre 1957, als der Schweizer Psychiater KUHN nachweisen konnte, daß mit IMIPRAMIN, strukturchemisch eine trizyklische Substanz aus der Gruppe der Antihistaminika, eine Besserung bei sogenannten Endogenen Depressionen zu erzielen war. Im gleichen Jahr wurde aus der amerikanischen Psychiatrie (KLINE) bekannt, daß auch Monoaminoxidasehemmer (MAOH) bei Depressionen therapeutisch wirksam waren. In den folgenden Jahren konzentrierte sich die klinische Forschung überwiegend auf die trizyklischen Antidepressiva (1). Als Ergebnis der intensiven Forschungsarbeit steht heute eine nicht geringe Anzahl von Medikamenten mit antidepressiver Wirkung zur Verfügung. Es ist jedoch nach wie vor ein aktuelles und noch nicht zufriedenstellend gelöstes Problem der psychiatrischen Pharmakotherapie, Antidepressiva mit guter therapeutischer Wirksamkeit und zugleich möglichst geringen unerwünschten Nebenwirkungen zu entwickeln.

1.1 Bedeutung und pharmakologische Eigenschaften von IMIPRAMIN

IMIPRAMIN entwickelte sich von der Entdeckung seiner antidepressiven Wirkung an zur Bezugssubstanz innerhalb der trizyklischen Antidepressiva. Viele Untersuchungen, die diese Substanzgruppe betrafen, wurden mit IMIPRAMIN durchgeführt, und manche wichtigen pharmakologischen Effekte wurden erstmals an dieser Substanz gezeigt. Ein Beispiel ist die Hemmung des aktiven neuronalen

Rücktransportes von NORADRENALIN, das die Eigenschaft einer synaptischen Überträgersubstanz hat, durch Antidepressiva. Daraus entwickelte sich die Hypothese, daß quantitative Veränderungen von biogenen Aminen, d.h. von Transmittersubstanzen an zentralen Synapsen, das biochemische Korrelat sowohl der Depression als auch der antidepressiven Wirkung darstellen (1).

In der klinischen Forschung ist IMIPRAMIN, v.a. in Doppelblindprüfungen, seit vielen Jahren eine bevorzugte Referenzsubstanz.

Daß IMIPRAMIN auch therapeutisch heute noch eines der am meisten verwendeten Antidepressiva ist, liegt zum einen an der langjährigen klinischen Erfahrung mit diesem Medikament, zum anderen an seinem relativ breiten Wirkungsspektrum. Als Hauptindikationsbereich haben sich gehemmt-depressive Syndrome erwiesen, wobei der beste antidepressive Effekt erwartet wird, wenn diese im Rahmen einer Endogenen Depression bzw. einer Involutionen-depression auftreten (1). BIELSKI & FRIEDEL führten 1976 eine Untersuchung durch mit dem Ziel, Faktoren depressiver Erkrankungen zu eruieren, anhand derer die Wirksamkeit verschiedener trizyklischer Antidepressiva im voraus abgeschätzt werden kann (2). Grundlage bildeten die Ergebnisse klinischer Studien mit AMITRIPTYLIN und IMIPRAMIN. Als Krankheitsbilder, die eine Behandlung mit IMIPRAMIN aussichtsreich erscheinen lassen, ergaben sich auch hier depressive Syndrome innerhalb einer Endogenen Psychose, bei denen Angst und psychomotorische Retardierung

im Vordergrund der Symptomatik stehen. Als weniger aussichtsreich gelten nach dieser Studie depressive Syndrome mit hysterischen, hypochondrischen und neurotischen Komponenten sowie Wahnsymptome. Andere Autoren fanden keine unterschiedlichen Behandlungsergebnisse mit IMIPRAMIN bei neurotischen und psychotischen Patienten (3). Im allgemeinen wird IMIPRAMIN heute auch bei Depressionen neurotischer oder reaktiver Genese verabreicht (4). An unerwünschten Nebenwirkungen von IMIPRAMIN treten am häufigsten auf: Tachykardie, Arrhythmien, Blutdruckabfall bzw. -anstieg, Agitiertheit, Unruhe, Schlafstörungen, Tremor, Übelkeit, Kopfschmerzen, Appetitverminderung, Gewichtsveränderungen, Schwitzen. Von Bedeutung sind ferner die unerwünschten anticholinergen Effekte: Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Obstipation, Miktionsstörungen und Harnverhaltung (1, 5).

Bezüglich der Dosierung werden für IMIPRAMIN derzeit 150 mg bis 225 mg pro Tag als Erhaltungsdosis empfohlen (1). Einige Untersuchungen sprechen dafür, daß gerade bei der stationären Behandlung endogener Depressionen eine höhere Dosis sinnvoll sein kann. So erzielte SIMPSON in einer Doppelblindstudie 1976, in der er die beiden Dosierungen von 150 mg pro Tag und 300 mg pro Tag verglich, signifikant größere Behandlungserfolge in der 300 mg-Gruppe (6). Auch andere Autoren warnen vor einer zu geringen Dosis. So fand GLASSMAN 1975, daß vierzig Prozent der von ihm untersuchten Patienten mit einer IMIPRAMIN-Tagesdosis

von 3,5 mg/kg den therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel nicht erreichten (7). Der Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Therapieerfolg wurde ebenfalls von ihm nachgewiesen (8). GRAM et al fanden in ihren Untersuchungen bei den Patienten, bei denen die Behandlung mit IMIPRAMIN erfolgreich war, höhere Plasmaspiegel als bei den Non-Respondern (9).

Trotz der umfassenden Erfahrungen mit IMPRAMIN sind angesichts seiner häufigen klinischen Anwendung gerade zu den letztgenannten Punkten der Plasmaspiegel-Messung bzw. der optimal wirksamen Dosis weitere Untersuchungen mit diesem Medikament wünschenswert.

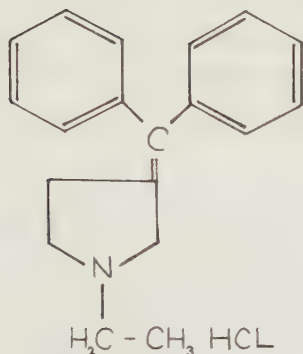
1.2 Bisherige Forschungsergebnisse zu AHR-1118

Die vorliegende klinische Studie wurde zur Beurteilung eines neu entwickelten antidepressiven Präparates, AHR-1118, durchgeführt. Im folgenden sind die Ergebnisse der bisherigen Forschung über AHR-1118 zusammenfassend dargestellt.

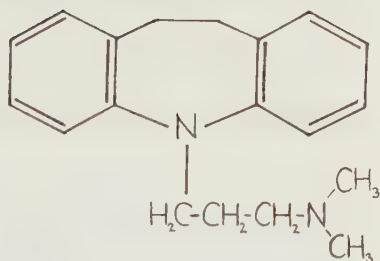
1.2.1 Strukturchemischer Aufbau

AHR-1118, 3-(diphenyl-methylene)-1-ethylpyrrolidine-HCl, enthält strukturchemisch drei Ringe, besitzt jedoch - wie der Vergleich mit IMIPRAMIN zeigt - nicht die typische Konfiguration der trizyklischen Antidepressiva.

AHR-1118*



IMIPRAMIN



Nach den bisherigen Forschungsergebnissen sind jedoch die pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften von AHR-1118 denen der trizyklischen Substanzen sehr ähnlich.

1.2.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

1.2.2.1 Pharmakologische Wirkungen

Ob AHR-1118 die charakteristische pharmakologische Wirkungsweise der Antidepressiva zeigt, wurde in den präklinischen Tierexperimenten, die derzeit zur Prüfung antidepressiver Substanzen üblich sind, untersucht: Reserpin-Umkehr (d.h. Aufhebung der Reserpin-induzierten Hypothermie), Tetrabenazin-Antagonismus (Aufhebung der Ptosis), Potenzierung der L-Dopa-Wirkung sowie Potenzierung der Yohimbin-Wirkung. Die letztgenannte Methode

*Hersteller: A.H.Robins Company, Richmond, Virginia/USA

dient zur Selektion von Substanzen, die eine antidepressive Wirkung beim Menschen aufweisen (10).

Als Referenzsubstanzen dienten Standardpräparate wie IMIPRAMIN, DESIMIPRAMIN, AMITRIPTYLIN und NORTRIPTYLIN.

Insgesamt unterschied sich AHR-1118 in diesen Untersuchungen nicht wesentlich von den genannten Antidepressiva (11). Vor allem die Tatsache, daß AHR-1118 bezüglich der Umkehr Reserpin-induzierter Hypothermie nach oraler Zufuhr eine stärkere Wirkung zeigte als AMITRIPTYLIN und NORTRIPTYLIN, führte zur Intensivierung der Forschung.

Folgende, jeweils im Tierversuch ermittelte Wirkungen von AHR-1118 auf einzelne Organsysteme sind bekannt (13):

Im EEG erzeugte AHR-1118 sowohl kurzfristig wie bei Langzeitzufuhr keine wesentlichen und charakteristischen Veränderungen. Das EEG-Profil entspricht nicht dem der trizyklischen Antidepressiva.

JOHNSON, FUNDERBURK und WARD untersuchten 1969 die zentralen Effekte von AHR-1118 an präparierten Katzen. Die Ergebnisse legten nahe, daß AHR-1118 in seinen antidepressiven Eigenschaften den Diabenzazepinen ähnlich ist, d.h. den Antidepressiva der IMIPRAMIN-Gruppe (12).

An kardiovaskulären Effekten wurde bei niedrigen Dosen (1 bis 2 mg/kg i.v.) ein sekundärer Blutdruckanstieg, bei höherer Dosierung eine mäßige Hypotonie von kurzer Dauer beobachtet.

Ferner traten folgende vegetative Reaktionen bei den Versuchstieren auf:

Bei niedriger Dosis (1 bis 2 mg/kg i.v.) ein Anstieg von Atemfrequenz, Atemamplitude und Atemminutenvolumen, eine Tonusverminderung im Intestinaltrakt und eine vorübergehend gesteigerte Nierentätigkeit. Es wurden Streckbewegungen der Extremitäten beobachtet, die auf eine Stimulierung des ZNS hindeuten.

In höheren Dosen (4 bis 8 mg/kg i.v.) kam es zu Dyspnoe, einem leichten Anstieg des Venendrucks sowie zu einem Abfall der Herzfrequenz und zu verminderter Nierentätigkeit. Insgesamt hat AHP-1118 auf das autonome Nervensystem im Tierversuch primär die Wirkung eines indirekten Sympathomimetikums. Der Einfluß auf die Konzentration biogener Amine im Gehirn wurde mit DESIMIPPAMIN als Vergleichssubstanz an Mäusen untersucht. Eine Konzentrationsänderung von SEROTONIN und NORADRENALIN im Gehirn wurde nach einmaliger intraperitonealer Zufuhr weder für DESIMIPPAMIN noch für AHP-1118 nachgewiesen. Untersuchungen über den Einfluß von AHP-1118 auf den "Reuptake" biogener Amine in die synaptischen Nervenendigungen liegen bislang noch nicht vor.

1.2.2.2 Pharmakokinetik

In seinen pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheidet sich AHR-1118 nach den bisherigen Ergebnissen nicht wesentlich von den bekannten trizyklischen Antidepressiva. Die Resorptionsquote liegt bei etwa 50 %. Bei einer Dosierung zwischen 100 mg und 200 mg pro Tag wird spektralphotometrisch eine maximale Blutkonzentration von 20 bis 40 ng gemessen. Die Halbwertszeit beträgt 8 bis 12 Stunden. Die Ausscheidung der Substanz erfolgt zu je ca. 50 % in Harn und Faeces, teils in metabolisierter, teils in unveränderter Form (13).

1.2.2.3 Toxizität

Die LD_{50} schwankt bei Nagetieren zwischen 38 mg/kg i.v. und 192 mg/kg p.o., d.h. AHR-1118 weist im Vergleich zu AMITRIP-TYLIN (LD_{50} 52 mg/kg i.v./280 mg/kg p.o.) und IMIPRAMIN (LD_{50} 78 mg/kg i.v./275 mg/kg p.o.) stärkere Toxizität auf (14). Die letale Einzeldosis liegt (bei Hunden) zwischen 30 mg/kg und 60 mg/kg.

1.2.3 Klinische Untersuchungen

AHR-1118 wurde in den letzten Jahren bereits in einer Reihe von klinischen Studien mit gesunden und depressiven Personen geprüft.

In Untersuchungen mit gesunden Probanden traten bei einer Tagesdosis bis zu 200 mg keinerlei Toxizitätserscheinungen auf. In zwei offenen Studien mit depressiven Patienten ließ sich ein antidepressiver Effekt von AHR-1118 nicht eindeutig nachweisen.

J.CARRANZA führte mit 30 stationär aufgenommenen depressiven Patienten die erste Doppelblindstudie durch (15). Standard-Vergleichspräparat war AMITRIPTYLIN. Zur Befunderhebung während der fünfwöchigen Behandlungsdauer wurden verwendet: Brief Psychiatric Rating Scale, Psychiatric Symptomatology Scale, Global Psychopathology Scale, Global Improvement Scale sowie zur Selbstbeurteilung Emotional Subjective Scale und Middlessex Hospital Questionnaire. Beide Medikamente zeigten einen guten therapeutischen Effekt. AHR-1118 unterschied sich in seiner antidepressiven Wirksamkeit nicht wesentlich von AMITRIPTYLIN. Es ergaben sich lediglich Hinweise auf einen früheren Wirkungseintritt von AHR-1118. Aus den Nebenwirkungen folgerten die Untersucher auch hier, daß AHR-1118 eher den thymoleptisch wirksamen Substanzen der IMIPRAMIN-Gruppe als den sedativ wirksamen der AMITRIPTYLIN-Gruppe zuzuordnen ist. Obwohl - wie eingangs beschrieben - die chemische Struktur grundsätzlich unterschiedlich ist, traten in dieser Untersuchung unter AHR-1118 anticholinerge Nebenwirkungen ähnlich wie bei trizyklischen Antidepressiva auf.

Bisher wurden folgende Nebenwirkungen von AHR-1118 am häufigsten beobachtet:

Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfdruck, orthostatische Dysregulation, Nervosität, Erregung und Übelkeit.

Einzeldosen bis zu 200 mg pro Tag sowie Dosen in wiederholter Applikation bis 3 x 50 mg pro Tag wurden nach den bisherigen Erfahrungen insgesamt gut vertragen.

1.3 Die Methode der Doppelblindprüfung

AHR-1118 wurde in der hier beschriebenen Untersuchung in einer Doppelblindstudie gegen IMIPRAMIN geprüft, d.h. die Wirkung eines neu entwickelten Medikamentes wurde an einer Referenzsubstanz mit bekannter Wirksamkeit gemessen. Bei dieser Methode sind geringere Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen zu erwarten, als bei einem Vergleich mit einer Placebo-Kontrollgruppe (5). Diese Unterschiede sind möglicherweise auch dementsprechend schwerer zu erfassen. Andererseits können auftretende bzw. fehlende Unterschiede zu einem bekannten, in diesem Falle antidepressiven Medikament dazu beitragen, die neue Substanz in die bestehenden Wirkungsschemata der Antidepressiva einzuordnen. Die Ergebnisse können ferner konkrete Hinweise auf empfehlenswerte Referenzsubstanzen und auf sinn-

volle Fragestellungen bei weiteren Untersuchungen beinhalten. Es darf nicht vergessen werden, daß diese Doppelblindstudien auch für die Erweiterung der klinischen Erfahrung mit dem bereits erforschten Vergleichsmedikament von Bedeutung sind.

Um eine ausreichend große Meßempfindlichkeit für die Erfassung von Gruppenunterschieden zu gewinnen und eine entsprechende Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten, ist eine möglichst große Anzahl von Versuchspersonen erforderlich. Da an einer einzelnen Klinik innerhalb einer vertretbaren Zeitspanne nur eine begrenzte Anzahl von geeigneten Patienten untersucht werden kann, werden derartige Untersuchungen häufig als Multizenter-Studien durchgeführt: Mehrere Kliniken arbeiten unter standardisierten Versuchsbedingungen mit einer jeweils kleineren Anzahl von Patienten.

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Mit AHR-1118 liegt eine Substanz vor, die strukturellchemisch nicht den bisher bekannten Antidepressiva zuzuordnen ist. In den präklinischen Tierexperimenten zeigte AHR-1118 ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie trizyklische Antidepressiva, v.a. wie die Diacenzazepine. Diese Tatsache sowie die Ergebnisse der bisherigen klinischen Studien, wobei besonders die Doppelblindstudie von J.CARRANZA gegen AMITRIPTYLIN (15) zu

ennen ist, berechtigten zu der Annahme, daß AHR-1118 einen antidepressiven Effekt besitzt. Als ein weiterer Beitrag zur Überprüfung der Wirksamkeit von AHR-1118 wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt. Sie erfolgte in Form einer Doppelblindprüfung gegen IMIPRAMIN. Hauptsächlich zwei Gründe führten zur Wahl dieser Referenzsubstanz: Einmal handelt es sich - wie beschrieben - bei IMIPRAMIN um eines der am besten untersuchten Antidepressiva, zum anderen galt es, die Vermutung von J.CARRANZA, daß AHR-1118 eher den Antidepressiva der IMIPRAMIN-Gruppe nahe stehe, weiterzuverfolgen. Im Falle einer antidepressiven Wirksamkeit von AHR-1118 erhofften wir uns ferner Hinweise auf mögliche Wirkungsschwerpunkte der Substanz.

Die Doppelblindprüfung AHR-1118 gegen die Vergleichssubstanz IMIPRAMIN stand demnach im einzelnen unter folgenden Fragestellungen:

- Läßt sich ein antidepressiver Effekt von AHR-1118 mit geeigneten Meßinstrumenten (AMDP-System, HAMILTON-Depressions-skala u.a.) nachweisen?
- In welchem Verhältnis stehen antidepressive Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen bei dieser Substanz?
- Besteht ein klinisch relevanter Wirkungsunterschied zwischen AHR-1118 und der Referenzsubstanz IMIPRAMIN?
- Ausgehend von den neuroendokrinologischen Forschungsergebnissen, daß depressive Syndrome mit einer Veränderung der Cortisolsekretion einhergehen, wurde als Zusatzuntersuchung bei jedem Patienten mehrmals während der Behandlung der Cortisol-Plasmaspiegel bestimmt.

2. METHODIK

2.1 Patientenwahl und Kriterien

Es wurden insgesamt 17 stationär aufgenommene Patienten, davon 13 weiblich und 4 männlich, bei denen die Diagnose Endogene Depression gestellt worden war, untersucht. Die klinische Prüfung von AHR-1118 an unserer Klinik erfolgte im Rahmen einer Multizenter-Studie mit insgesamt 92 Patienten. Außer in der Münchner Klinik wurde die Doppelblindprüfung AHR-1118 gegen IMIPRAMIN an der Psychiatrischen Klinik der Universitäten von Umea/Schweden und Odense/Dänemark sowie im Rockland State Hospital, New York, im Dorothea Six Hospital, Raleigh, North Carolina und in der Psychiatrischen Klinik der Universität Chicago durchgeführt. Die Standardisierung der Bewertungs- und Auswertungsverfahren ermöglichte es, antidepressive Wirksamkeit und Wirkungsprofil des neuen Medikamentes auf einer breiteren Basis und unter Einbeziehung einer wesentlich größeren Patientenzahl zu untersuchen, als es an den einzelnen Kliniken möglich gewesen wäre.

In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich die Ergebnisse der Psychiatrischen Klinik der Universität München beschrieben.

Die Auswahl unserer Patienten unterlag den Kriterien, die im Einvernehmen mit den genannten Kliniken erstellt worden waren.

Grundsätzlich umfaßte die Untersuchung ausschließlich Patienten mit der Diagnose Endogene Depression. Da einerseits an unserer Klinik die Diagnosestellung gemäß der Internationalen Klassifikation der WHO (ICD) erfolgte, andererseits im Rahmen der Multizenter-Studie die Klassifikation nach ENDICOTT und SPITZER (RDC) maßgebend war, ist in TABELLE 1 die Zuordnung beider Diagnoseschlüssel angegeben.

Nach der Internationalen Klassifikation psychiatrischer Diagnosen, ICD, wurden folgende Untergruppen mit einbezogen:

- | | |
|--------------|--|
| ICD Nr.296.0 | Involutionsdepression |
| ICD Nr.296.2 | Depression im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose oder einer periodischen Depression |
| ICD Nr.296.3 | Zirkuläre Verlaufsform manisch-depressiver Psychosen. |

Nach der RCD von ENDICOTT und SPITZER entsprach dies der Diagnose-Gruppe 8, "Major Depressive Disorder", die Verstimmungen mit dem Vollbild des depressiven Syndroms kennzeichnet und verschiedene klinische Subtypen umfaßt (8a-k). Bei Patienten mit der Diagnose ICD 296.2 (Endogene Depression) kam in der zugeordneten RCD-Diagnose z.T. der jeweilige Akzent der klinischen Symptomatik zum Ausdruck:

Agitierte Depression (Agitated Major Depressive Disorder, 8g), unipolare Depression (Recurrent Unipolar Major Depressive Disorder, 8c), Depression mit spezifischer Auslösesituation (Situational Major Depressive Disorder, 8i).

Die Involutionsdepression ICD 296.0 wurde in zwei Fällen der Retarded Major Depressive Disorder, 8h, zugeordnet, in einem Fall der unipolaren periodischen Depression (8c).

TABELLE 1: ZUORDNUNG DER DIAGNOSE-KLASSIFIKATIONEN

Die in unserer Klinik verwendete ICD-Diagnose mußte der im Rahmen der Multizenter-Studie vereinbarten RDC-Klassifikation nach ENDICOTT und SPITZER zugeordnet werden.

Es wurden nur Patienten mit einer Diagnose der Gruppe 8 nach der RDC-Klassifikation, MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, in die Untersuchung aufgenommen.

Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten (N) mit der entsprechenden Diagnose.

ICD - Diagnose	(N)	RDC-Diagnose	(N)
Depression im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose oder einer periodischen Depression ICD 296.2	12	Recurrent Unipolar M.D.D. (8c)	3
		Endogenous M.D.D. (8f)	5
		Situational M.D.D. (8i)	2
		Agitated M.D.D. (8g)	1
		Psychotic M.D.D. (8d)	1
Involutionsdepression ICD 296.0	3	Retarded M.D.D. (8h)	2
		Recurrent Unipolar M.D.D. (8c)	1
Cyclothymie ICD 296.3	2	Endogenous M.D.D. (8f)	2

Im einzelnen galten folgende Kriterien bei der Patientenauswahl:

a) EINSCHLUSSKRITERIEN

- Notwendigkeit einer antidepressiven Therapie
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

- im wesentlichen physisch gesunde Patienten
- normale klinische Laborwerte und normales pre-drug-EKG
- normales EEG
- voraussichtliche Verfügbarkeit des Patienten über die gesamte im Behandlungsplan vorgesehene Beobachtungszeit
- freiwillige Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung nach eingehender Aufklärung
- Mindest-Score von 50 auf der Depressionsskala nach ZUNG. (Dies war jedoch keine unabdingbare Voraussetzung, da mit einzuberechnen ist, daß manche Patienten aufgrund ihres Krankheitszustandes nicht in der Lage sind, zu Behandlungsbeginn einen Selbstbeurteilungsbogen auszufüllen.)
- Mindest-Score von 6 bei mindestens drei der ersten sieben Items der Depressionsskala nach KELLNER sowie ein Mindest-Score von 6 bei Item acht.

b) AUSSCHLUSSKRITERIEN

- dekompenzierte kardiovaskuläre Erkrankung
- manifeste renale, hepatische, hämatologische oder sonstige systemische Erkrankung
- Diabetes mellitus
- eine oder mehrere vorangegangene Alkoholentziehungskuren
- Schwangerschaft
- Hirntraumen, Krampfanfälle, Epilepsie oder Demenz
- bekannte Allergie gegen Pyrrolidine oder gegen IMIPRAMIN
- offensichtliche Selbstmordabsicht
- frühere unerwartete Reaktion auf Medikamente
- frühere vergleichbare, aber erfolglose Behandlung mit IMIPRAMIN
- Schizophrenie
- schizoaffektive Psychosen

- Krampfanfälle
- Ganser-Syndrom
- abnorme Erlebnisreaktion
- Angstneurose
- asoziale Persönlichkeit
- Drogenabhängigkeit
- ernste physische Erkrankung, die das Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigt
- physische Erkrankung mit psychischer Symptomatik (z.B. Thyreotoxikose)

In TABELLE 2 sind die allgemeinen Daten der Patienten zusammengestellt.

TABELLE 2: BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVES

	AHR-1118	IMIPRAMIN	GESAMTGRUPPE
GESAMTANZAHL	8	9	17
DROP OUT	1	2	3
GESCHLECHT			
- männlich	3	1	4
- weiblich	5	8	13
DURCHSCHNITTSALTER	45,6	50,5	48,2
- männlich	29,0	64,0	37,7
- weiblich	55,6	32,3	51,4
DIAGNOSE			
- Involutionen Depression ICD 296.0	0	3	3
- Cyclothymie ICD 296.3	1	1	2
- Endogene Depression ICD 296.2	7	5	12
VORBEHANDLUNG			
- ja	8	6	14
- nein	0	3	3

2.2 Behandlungsplan

2.2.1 Aufbau der Studie und Anzahl der Patienten

Die Untersuchung wurde als randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Acht Patienten wurden mit AHR-1118, neun mit IMIPRAMIN behandelt.

Während der Behandlungszeit schieden drei der Patienten vorzeitig aus. Die jeweiligen Gründe für den Abbruch der Therapie sind in TABELLE 3 angegeben.

TABELLE 3: GRÜNDE FÜR DEN VORZEITIGEN ABRUCH DER BEHANDLUNG

AHR-1118	IMIPRAMIN
PATIENT NR.5, Abbruch Tag 8: Verschlechterung der depressiven Symptome (Agitiertheit, Denkhemmung). Weigerung der Patientin zur Fortsetzung der Behandlung.	PATIENT Nr.7, Abbruch Tag 21: Schweißausbrüche, Agitiertheit und Tremor mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. PATIENT NR.11, Abbruch Tag 8: Verschlechterung der depressiven Symptome; stuporöser Zustand.

Eine mit IMIPRAMIN behandelte Patientin wurde nach dreiwöchiger Behandlung aufgrund vollständiger Remission der Symptome und auf eigenen Wunsch aus der Klinik entlassen. Diese Patien-

tin galt nicht als Abbruch und wurde auch nach vier Wochen mit bewertet, indem die Ergebnisse von der dritten auf die vierte Woche übertragen wurden.

2.2.2 Dosierungsschema und Zusatzmedikation

Jeder Patient erhielt über einen Zeitraum von 28 Tagen (Tag 0 bis Tag 27) äußerlich nicht unterscheidbare Kapseln von je 25 mg AHR-1118 bzw. 50 mg IMIPRAMIN in ansteigender Dosierung:

Tag -1* kein Medikament

Tag 0 bis Tag 2: 2 Kapseln pro Tag b.i.d.

Tag 3 bis Tag 5: 3 Kapseln pro Tag (2 morgens, 1 abends)

Tag 6 bis Tag 27: 4 Kapseln pro Tag b.i.d.

Die am Tag 6 erreichte Maximaldosis pro Tag betrug demnach 150 mg für AHR-1118 und 200 mg für IMIPRAMIN.

Die Medikamente wurden jeweils um 8 Uhr morgens und um 17 Uhr abends verabreicht.

An Zusatzmedikamenten waren erlaubt:

- Arzneimittel, die bei akuten Zwischenfällen benötigt wurden
- CHLORALHYDRAT bei erheblichen Einschlafstörungen sowie bei starker Agitiertheit während des Tages
- sollte mit CHLORALHYDRAT kein Erfolg erzielt werden, war die Applikation von FLURAZEPAM erlaubt, jedoch nur bei strenger Indikation.

*Tag -1 entspricht dem Tag vor Behandlungsbeginn

Verboten waren:

- sämtliche psychotropen Medikamente wie Antidepressiva, antipsychotische Medikamente, Psychostimulantien und MAO-Hemmer
- Alkohol
- orale Kontrazeptiva (sie waren erlaubt, sofern sie bereits während der letzten drei Monate vor Behandlungsbeginn eingenommen worden waren).

Bei Patienten, die unmittelbar zuvor ein Psychopharmakon eingenommen hatten, wurde vor Beginn der Behandlung eine Auswaschperiode von drei Tagen eingehalten.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Psychopathologische Befunde

An Fremdbeurteilungs-Skalen wurden die Bögen 3 (Psychischer Befund und 4 (Somatischer Befund) des AMPD-Systems, die HAMILTON-Depressionsskala (englisch: Hamilton-Depression-Rating-Scale = HDRS) sowie die Depressionsskala von KELLNER verwendet. Die Zustandsbewertungen wurden an den Tagen -1 (Aufnahmebefund), 6, 13, 20 und 27 von einem unabhängigen Rater vorgenommen, der nicht mit dem behandelnden Arzt identisch war. Zur subjektiven Beurteilung erhielten die Patienten die Selbstbeurteilungsskala von ZUNG sowie die Befindlichkeitsskala nach V.ZERSSEN (Bf-S). Der Befund wurde anhand der ZUNG-Skala an den Tagen -1, 6, 13, 20 und 27 erhoben, mit der Bf-S im Abstand von zwei Tagen, d.h. insgesamt 15 Mal.

Die V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala, die HAMILTON-Skala sowie die AMDP-Befunde wurden in unserer Klinik ausgewertet, die Ergebnisse der Skalen von ZUNG und KELLNER dagegen sind in der vorliegenden Auswertung nicht beschrieben (vgl. Kapitel Datenauswertung, Abschnitt 3.5).

2.3.2 Somatische Befunde und Laborkontrollen

- EEG und EKG

Das EEG wurde am -1., 13. und 27. Tag abgeleitet, ebenso ein Kontroll-EKG an diesen Tagen.

- Kreislaufgrößen und Temperatur

Blutdruck und Puls (im Liegen und im Stehen) sowie die Körpertemperatur wurden von Tag -1 an täglich gemessen.

- Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde wöchentlich kontrolliert, an den Tagen -1, 6, 13, 20 und 27.

- Laborwerte

An den Tagen -1, 6, 13 und 27 waren Blutentnahmen zur Bestimmung der klinischen Laborwerte (Hb, Hkt, Differentialblutbild, Nüchtern-Blutzucker, Blutharnstoff, Bilirubin direkt und Gesamt-Bilirubin, SGOT und Alkalische Phosphatase) angesetzt sowie eine Harnanalyse (Farbbestimmung, spezifisches Gewicht, Eiweiß- und Zuckergehalt, pathologische Bestandteile wie Erythrozyten und Leukozyten).

An den Tagen -1, 13 und 27 wurde in den Blutproben auch der Cortisol-Plasmaspiegel bestimmt.

3. DATENAUSWERTUNG

3.1 Kriterien für Responder und Non-Responder

Um einen Überblick über den therapeutischen Erfolg der beiden Medikamente zu gewinnen, wurden Kriterien für Responder (R) und Non-Responder (NR) festgesetzt.

Die Einstufung als Non-Responder setzte voraus:

- HAMILTON-Depressionsskala (HDRS)

Die HDRS-Punktzahl hat sich am Tag 27 gegenüber Tag 0 erhöht oder ist unverändert geblieben, bzw.

die HDRS-Punktzahl hat sich während der Behandlung um weniger als 5 gesenkt und liegt noch über 16.

- Depressionsskala von KELLNER

Der Wert von Item 8 (global severity of depression) hat sich am Tag 27 gegenüber Tag 0 erhöht, ist unverändert geblieben oder hat sich um weniger als 2 gesenkt.

- V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala

Der Wert der V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala hat sich am Tag 27 gegenüber Tag 0 erhöht.

3.2 Somatische Variablen

Die somatischen Variablen wurden z.T. (Körpergewicht, Pulswerte) mit dem t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben ausgewertet, um einerseits signifikante Veränderungen inner-

halb der Patientengruppen während der Behandlung, andererseits signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen.

3.3 Auswertung der HAMILTON-Depressionsskala und der V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala

Der Verlauf der Werte der HAMILTON-Depressionsskala (verwendet wurde die erweiterte Form mit 22 Items) und der V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala während der 28-tägigen Untersuchungszeit innerhalb jeder Patientengruppe wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben ausgewertet. Die Kontrolltage 2 bis 5 wurden mit dem ersten Untersuchungstag (Tag -1) verglichen, um den Zeitpunkt einer signifikanten Änderung zu erfassen.

Ferner wurden die HDRS-Werte und die Bf-S-Werte von AHR-1118- und IMIPRAMIN-Patienten sowohl v o r als auch n a c h der Behandlung anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht.

Für die gesamte Patientenstichprobe wurde zu beiden Skalen eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (Faktoren: Gruppen, Meßpunkte, Versuchspersonen) durchgeführt.

Schließlich war statistisch nachzuprüfen, ob AHR-1118- und IMIPRAMIN-Patienten einen signifikant unterschiedlichen Verlauf von HDRS- und Bf-S-Werten zeigen. Dazu wurden von beiden

Patientengruppen jeweils die Differenzen zwischen dem ersten und allen folgenden Untersuchungstagen in einem t-Test für un-abhängige Stichproben verglichen.

3.4 AMDP - Auswertung

Die Auswertung der Bögen 3 und 4 des AMDP-Systems erfolgte einmal auf der Ebene der Einzelsymptome, zum anderen anhand der Faktoren von BAUMANN und ANGST, wonach die Einzelmerkmale auf zwölf Syndrome reduziert werden.

Der Einzelsymptom-Auswertung lagen folgende Berechnungsformeln und Testverfahren zugrunde:

- Ausprägungskoeffizient

$$AQ = \frac{n_k^1 + 2n_k^2 + 3n_k^3}{N + 3}$$

N = Zahl der Patienten

n_k^{123} = Zahl der Probanden am Tag k mit Ausprägung 1, 2, 3

- Remissionskoeffizient

$$RQ = \frac{n_k}{n_1}$$

n_k = absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag k

n_1 = absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag 1

- Relativanteil Symptom vorhanden
- Absolutanteil Symptom vorhanden
- Cochran-Test für abhängige Messungen (Q-Test)
Dieses Verfahren wird angewendet, wenn ein Merkmal an einer Stichprobe mehrmals zeitlich aufeinanderfolgend untersucht wird (16, 17).

Im Rahmen unserer AMDP-Auswertung gibt der Test Aufschluß darüber, bei welchen Einzelmerkmalen über sämtliche fünf Untersuchungstage eine statistisch signifikante Häufigkeitsänderung eingetreten ist. Richtung und Zeitpunkt dieser Änderung kommen dabei nicht zum Ausdruck.

Die Q-Werte werden folgendermaßen berechnet:

$$Q = \frac{(m - 1) \times \left[\sum_{j=1}^m T_j^2 - \frac{\left(\sum_{j=1}^m T_j \right)^2}{m} \right]}{m \times \sum_{i=1}^n L_i - \sum_{j=1}^m L_j^2}$$

m = Anzahl der Untersuchungen

n = Anzahl der Versuchspersonen

- Mc-Nemar-Test für maximal 20 Zeitvergleiche

Der McNemar-Test (18) vergleicht jeweils zwei verschiedene Zeitpunkte miteinander, an denen ein Merkmal in einer Stichprobe untersucht wurde (16). In der hier angewendeten Form prüft er dabei, ob ein Merkmal sich zwischen diesen beiden Zeitpunkten in seiner Ausprägung signifikant verändert hat. Da die Kontrolltage 2 bis 5 jeweils mit dem ersten Untersuchungstag (Tag -1) verglichen werden, wird im Unterschied zum Cochran-Test der Zeitpunkt einer Änderung erfaßt. Die

χ^2 -Werte werden folgendermaßen berechnet:

$$\chi^2 = \frac{(A - D - 1)^2}{A + D} \quad df = 1$$

A = Anzahl der Besserungen

D = Anzahl der Verschlechterungen.

Ist die Zahl der Veränderungen sehr klein

$$\frac{A + D}{2} < 5,$$

so wird statt des McNemar-Testes der Binomialtest verwendet. Dies ist bei vorliegender Auswertung fast ausschließlich der Fall und wird nicht mehr eigens angegeben.

3.5 Depressionsskala von KELLNER und ZUNG-Skala

Die Auswertung dieser beiden Skalen wurde nicht an unserer Klinik durchgeführt. Sie erfolgte im Rahmen einer zentralen Auswertung für alle Kliniken, die an der Multizenter-Studie beteiligt waren. Die entsprechenden Ergebnisse sind daher im folgenden Kapitel nicht dargestellt.

Allerdings wurden bei der Frage, inwieweit die Ergebnisse aller verwendeten Skalen übereinstimmen, die Werte der KELLNER- und der ZUNG-Skala mit herangezogen (vgl. Abschnitt 4.3.2, Ergebnisse).

4. E R G E B N I S S E

4.1 Beschreibung der Patientenstichprobe und Vergleich beider Gruppen

4.1.1 Allgemeine Daten

Wie aus TABELLE 2 zu ersehen, bestehen zwischen den beiden Patientengruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung, des Gesamt-Durchschnittsalters und der Diagnoseverteilung. Lediglich die Diagnose Involutionsdepression wurde nur in der Gruppe der IMIPRAMIN-Patienten drei Mal gestellt, bei den AHR-1118-Patienten kam sie nicht vor. Bei den IMIPRAMIN-Patienten sind die weiblichen, in der AHR-1118-Gruppe die männlichen Patienten deutlich jünger.

4.1.2 Krankheitsvorgeschichte

Bei den Patienten der AHR-1118-Gruppe waren der gegenwärtigen Erkrankung zwischen zwei und vier depressive Phasen vorausgegangen. In der IMIPRAMIN-Gruppe waren bei einem Patienten eine Krankheitsphase, bei einem Patienten mehr als fünf Phasen in der Vorgeschichte verzeichnet.

Die Dauer der gegenwärtigen Phase vor Eintritt in die Untersuchung lag bei den mit IMIPRAMIN behandelten Patienten zwischen zwei Wochen und einem Jahr, bei den AHR-1118-Patienten

zwischen zwei Wochen und acht Monaten.

Bis auf 3 Patienten der IMIPRAMIN-Gruppe waren alle Patienten mit Antidepressiva vorbehandelt.

4.1.3 Diagnoseänderungen

Sämtliche Patienten wurden unter der Diagnose Endogene Depression aufgenommen. In drei Fällen erwies sich jedoch im Laufe der Behandlung, daß primär eine Persönlichkeitsstörung (Psychopathie, ICD Nr.301) mit depressiver Symptomatik vorlag.

Folgende Enddiagnosen wurden gestellt (jeweils ein Patient):

Cyclothyme Persönlichkeit	ICD Nr.301.1
Anankastische Persönlichkeit	ICD Nr.301.4
Hysterische Persönlichkeit	ICD Nr.301.5

4.1.4 Therapieabbrüche

Zum Therapieabbruch (insgesamt 3 Fälle, siehe TABELLE 3), führte bei den beiden AHR-1118-Patienten die Verschlechterung der depressiven Symptomatik nach einer Behandlungswoche, wobei in einem Fall die agitierte Depression im Vordergrund stand, während bei der zweiten Patientin ein stuporöser Zustand eintrat.

Bei der mit IMIPRAMIN behandelten Patientin verstärkten sich im Laufe der ersten drei Behandlungswochen Agitiertheit, Tre-

mor und Schweißausbrüche in erheblichem Maße. Das durch diese unerwünschten Nebenwirkungen stark beeinträchtigte Allgemeinbefinden ließ eine Fortsetzung der Therapie nicht zu.

4.2 Psychopathologische Befunde

4.2.1 HAMILTON-Depressionsskala und V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala

In Abbildung 1 (Seite 33) ist der Verlauf der psychopathologischen Befunde anhand der HAMILTON-Depressionsskala (HDRS) für beide Patientengruppen dargestellt. Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß am ersten Untersuchungstag (Tag -1) der durchschnittliche HAMILTON-Wert bei den IMIPRAMIN-Patienten höher war als in der AHR-1118-Gruppe. Bei den IMIPRAMIN-Patienten betrug der Wert zu Beginn der Behandlung 32.57, bei den AHR-1118-Patienten 23.71. Statistisch ist dieser Unterschied auf dem Niveau von 1 % signifikant ($p \leq 0.01$). Zum Vergleich sei angemerkt, daß HAMILTON selbst in seinen Untersuchungen als Durchschnittswerte bei psychiatrischen Patienten 23.17 (männlich) und 22.83 (weiblich) ermittelte (19).

Am Ende der Behandlung haben sich beide Kurven stark angenähert, die Mittelwerte unterscheiden sich nicht mehr signifikant.

Der Kurvenverlauf ist folgendermaßen zu beschreiben:

In der Gruppe der IMIPRAMIN-Patienten wurde bereits nach einer Behandlungswoche eine signifikante Besserung verzeichnet, wobei $p \leq 0.01$. Sie setzte sich bis zum Behandlungsende fort; das Signifikanzniveau der Änderung im Vergleich zum Ausgangswert lag dabei ebenfalls stets unter 1 % ($p \leq 0.01$).

Bei den AHR-1118-Patienten fanden wir erst in der dritten Woche eine signifikante Senkung des HAMILTON-Wertes im Vergleich zum Ausgangsbefund ($p \leq 0.01$), die sich jedoch in der letzten Woche nicht fortsetzte.

Bei beiden Patientengruppen lag am letzten Kontrolltag der Mittelwert knapp unter 16. Dieser Wert galt im Einzelfall als obere Grenze für die Einstufung als Responder (vgl. Kapitel Datenauswertung, Abschnitt 3.1).

In der Befindlichkeitsskala (siehe Abbildung 2, Seite 34) fand sich in Übereinstimmung mit der HDRS bei den IMIPRAMIN-Patienten anfangs ein höherer Mittelwert: 43.28 im Vergleich zu 34.42 bei den AHR-1118-Patienten. Der Unterschied ist hier jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Annäherung der Kurven bzw. der Mittelwerte gegen Ende der Behandlung ist ebenfalls, wenn auch weniger deutlich wie bei der HDRS, erkennbar.

Was den Verlauf betrifft, so ergab die Selbstbeurteilung anhand der Bf-S bei beiden Patientengruppen am Ende der Behandlung signifikant bessere Werte als zu Beginn. Sowohl bei den

IMIPRAMIN- wie bei den AHR-1118-Patienten trat eine nachweisbare Besserung erstmals in der dritten Woche ein: IMIPRAMIN Tag 19 ($p = 0,05$) und AHR-1118 Tag 17 ($p \leq 0,05$).

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei allen Patienten der Endwert noch relativ hoch lag:

AHR-1118-Patienten 17.85 s: 12.50

IMIPRAMIN-Patienten 24.00 S: 19.54

(s = Standardabweichung).

Der Mittelwert für Normalpersonen liegt bei 12.50 (20).

Insgesamt kam es demnach sowohl unter AHR-1118 als auch unter IMIPRAMIN im Laufe der Behandlung zu einer statistisch nachweisbaren Senkung der Werte von HDRS und Bf-S. Die Besserung der HAMILTON-Werte setzte unter IMIPRAMIN früher ein als unter AHR-1118 und blieb auch in den beiden letzten Wochen kontinuierlich signifikant.

Es blieb zu klären, ob sich ein Verlaufsunterschied zwischen den beiden Patientengruppen, in diesem Fall eine deutlichere Besserung durch IMIPRAMIN auch statistisch nachweisen läßt. Dazu wurden in jeder Gruppe die Differenzen der HDRS- bzw. Bf-S-Werte zwischen dem ersten und jedem der folgenden Untersuchungstage ermittelt. Die Werte-Differenzen beider Gruppen wurden in einem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen AHR-1118-Patienten und IMIPRAMIN-Patienten in der auf der HDRS- und Bf-S-Werte.

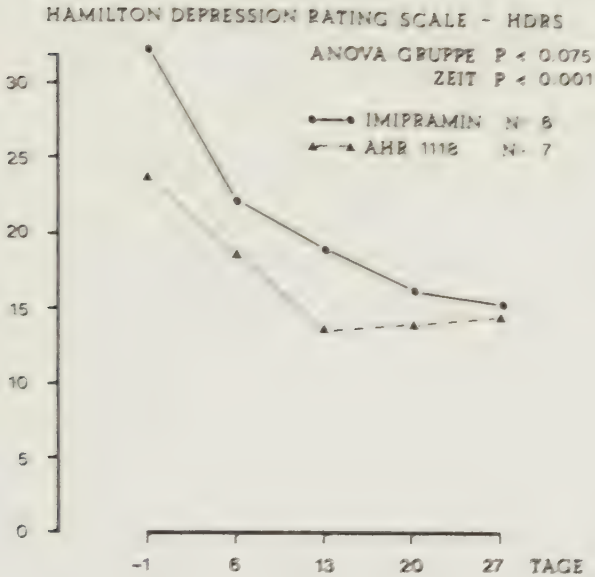


ABBILDUNG 1: HAMILTON-Depressionsskala (HDRS)

Wirkung von IMIPRAMIN bzw. AHR-1118 auf die psychopathologischen Befunde. Die Bewertung erfolgte nach der HAMILTON-Depressionsskala (HDRS).

Dargestellt sind die HDRS-Mittelwerte der untersuchten Patienten (Ordinate) zu den Zeitpunkten der Untersuchung (Abszisse).

Anova: mehrfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance)

V. ZERSSEN BEFINDLICHKEITSSKALA

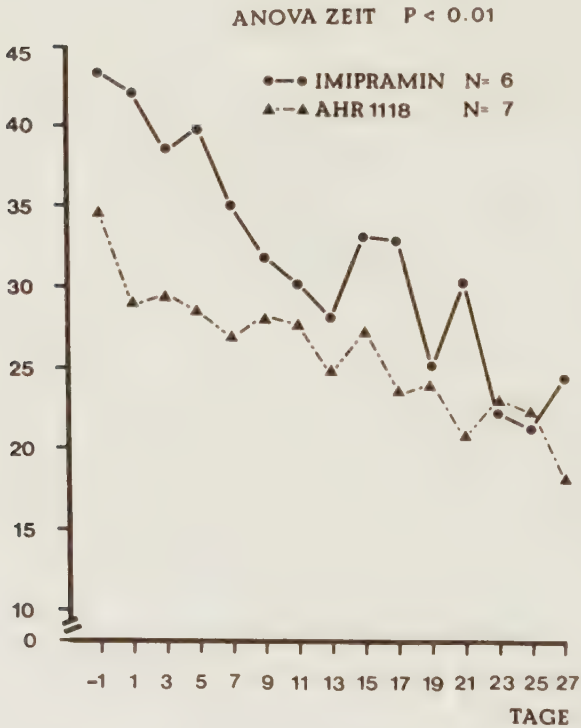


ABBILDUNG 2: V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala (Bf-S)

Wirkung von IMIPRAMIN bzw. AHR-1118 auf die psychopathologischen Befunde nach der Befindlichkeitsskala (Selbstbeurteilung).

Dargestellt sind die Mittelwerte der untersuchten Patienten (Ordinate) zu den Zeitpunkten der Untersuchung (Abszisse).

4.2.2 AMDP-Befunde

Die zugrundeliegenden statistischen Testverfahren wurden bereits im Kapitel Datenauswertung beschrieben. Vorangestellt seien außerdem einige allgemeine Angaben:

Von den 123 auf dem AMDP-Bogen 3 aufgeführten Merkmalen wurden in der IMIPRAMIN-Gruppe 39, bei den AHP-1112-Patienten insgesamt 40 registriert. Von den 58 Symptomen des AMDP-4-Bogens gingen bei den IMIPRAMIN-Patienten 28, bei den AHP-1112-Patienten 26 in die Auswertung ein.

Bis auf das Merkmal "bettlägerig" (nur in der IMIPRAMIN-Gruppe) traten sämtliche Einzelsymptome in beiden Patientengruppen auf.

4.2.2.1 Auswertung der Einzelsymptome (Cochran- und McNemar-Test)

TABELLE 4 zeigt die Ergebnisse des Cochran-Tests (4a und 4b). Wie bereits beschrieben, sind hier diejenigen Merkmale erfaßt, die über den gesamten Behandlungsverlauf eine signifikante Häufigkeitsänderung aufweisen. Dabei berücksichtigt der Cochran-Test die Tatsache, ob ein Symptom vorhanden oder nicht vorhanden ist. Der Ausprägungsgrad eines Merkmales bzw. dessen Änderung sind nicht mit einbezogen. Die Aussagen dieses Verfahrens haben somit qualitativen Charakter.

Die Merkmale sind in TABELLE 4a und 4b nach abnehmendem χ^2 -Wert und dem entsprechenden Signifikanzniveau geordnet.

In TABELLE 4a handelt es sich ausschließlich um abnehmende Häufigkeiten bzw. um signifikante Besserung. In TABELLE 4b finden sich einige Merkmale, deren Häufigkeit signifikant angestiegen ist, angedeutet durch die Pfeile in Klammern ($\uparrow$).

Einige Unterschiede zwischen AHR-1118- und IMIPRAMIN-Patienten sind erkennbar: Abgesehen davon, daß sich unter IMIPRAMIN insgesamt eine größere Anzahl von Merkmalen besserte, erfaßte IMIPRAMIN folgende Grundsymptome der Depression: Die allgemeine depressiv-traurige Gemütsstimmung, die Suizidtendenzen sowie die Störung der Vitalgefühle wurden signifikant vermindert. Nur das letztgenannte Symptom, die Vitalstörung, wurde auch von AHR-1118 beeinflußt. Eine weitere Wirkung, die bei den AHR-1118-Patienten nicht nachweisbar war, betrifft den psychomotorischen Bereich. IMIPRAMIN senkte die Häufigkeit von Antriebshemmung und Antriebsarmut.

Es ist bemerkenswert, daß IMIPRAMIN neben den Antriebsstörungen zugleich innere Unruhe und Gespanntheit signifikant besserte.

Die Tagesschwankungen, in diesem Fall das Merkmal "abends besser", verminderten sich ebenfalls nur unter IMIPRAMIN. Gerin-

ger sind die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen im Bereich der Denk- und Gedächtnisstörungen sowie im sozialen Verhalten ("Krankheitsgefühl, Kontakt vermindert"). Bei den Denk- und Gedächtnisstörungen war die Besserung unter AHR-1118 deutlicher (Merkmale Denken "verlangsamt" und "Merkfähigkeit") als unter IMIPRAMIN (Merkmal Denken "umständlich").

Das Symptom "Kontakt vermindert" wurde ebenfalls von AHR-1118 signifikant beeinflusst ($p \leq 0.02$).

TABELLE 4b enthält die Merkmale des somatischen Bereichs. Hier senkte IMIPRAMIN signifikant einige vegetative Symptome der Depression wie "Appetit vermindert", "Übelkeit", "Kopfdruck" und "Schwitzen", andererseits häuften sich Merkmale, die als Nebenwirkungen von IMIPRAMIN bekannt sind: "Vermehrter Durst" im Zusammenhang mit der "Mundtrockenheit", "andere vegetative Störungen" und "feinschlägiger Tremor".

Unter AHR-1118 finden wir an vegetativen Symptomen lediglich vermehrt auftretendes Hitzegefühl, wobei an eine Nebenwirkung des Präparates zu denken ist, v.a., da unter IMIPRAMIN eben dieses Merkmal in seiner Häufigkeit sinkt. In der AHR-1118-Gruppe kam es außerdem zu verstärkt auftretender Trautätigkeit.

TABELLE 5 (Seite 41) gibt einen etwas deutlicheren Überblick über die unterschiedlichen Ergebnisse beider Patientengruppen im Cochran-Test. Hier sind die Merkmale nach den Bereichen der AMDP-Befundbögen geordnet.

Zusammenfassend ergibt sich somit aus der Auswertung nach dem Cochran-Verfahren:

IMIPRAMIN besserte signifikant Symptome in den Bereichen der depressiven Verstimmung, der Vitalstörung und der Antriebsverminderung. Dabei handelt es sich überwiegend um Merkmale, die zu Beginn der Behandlung bei fast allen Patienten aufgetreten waren, wie in der Spalte "Häufigkeit" in TABELLE 4a (Seite 39) zu sehen ist. Bei den AHR-1118-Patienten wurden diese Merkmale kaum beeinflusst. AHR-1118 wirkte andererseits deutlicher auf Denk- und Gedächtnisstörungen.

Unter IMIPRAMIN besserten sich einige somatische Depressionssymptome, jedoch traten auch vegetative und neurologische Nebenwirkungen auf. Diese waren - mit Ausnahme des Hitzegefühls und verstärkter Traumtätigkeit - unter AHR-1118 nicht zu beobachten.

TABELLE 4a: ERGEBNISSE DES COCHRAN-TESTS (Q-STATISTIK) FÜR DIE
AMDP-3-SYMPTOME (PSYCHISCHER BEFUND)

SIGNIFIKANZNIVEAU 1 % ($p \leq 0.01$)	M E R K M A L	χ^2 -WERT	HÄUFIGKEIT (TAG -1)*
IMIPRAMIN	gespannt	13.33	4
AHR-1118	verlangsamt	13.85	7
SIGNIFIKANZNIVEAU 2 % ($p \leq 0.02$)			
IMIPRAMIN	innerlich unruhig	12.00	7
	antriebsgehemmt	12.00	6
AHR-1118	Kontakt vermindert	13.25	6
SIGNIFIKANZNIVEAU 5 % ($p \leq 0.05$)			
IMIPRAMIN	antriebsarm	10.67	7
	Störung der Vital- gefühle	10.18	7
	Suicidtendenzen	10.00	7
AHR-1118	Störung der Vital- gefühle	11.43	6
SIGNIFIKANZNIVEAU 10 % ($p \leq 0.1$)			
IMIPRAMIN	abends besser	9.00	7
	deprimiert	8.57	7
	Krankheitsgefühl	8.00	6
	Nahrungsablehnung	8.00	2
	bettlägerig	8.00	2
	umständlich	8.00	2
AHR-1118	Merkfähigkeit	8.89	7
	Krankheitsgefühl	8.33	7

* = Häufigkeit des jeweiligen Merkmals am Tag vor Behandlungs-
beginn

TABELLE 4b: ERGEBNISSE DES COCHRAN-TESTS (Q-STATISTIK) FÜR DIE
AMDP-4-SYMPTOME (SOMATISCHER BEFUND)

SIGNIFIKANZNIVEAU 1 % ($p \leq 0.01$)		M E R K M A L	χ^2 -WERT	HÄUFIGKEIT (TAG -1)*
IMIPRAMIN	Appetit vermindert	18.25	7	
	Übelkeit	16.00	4	
	Kopfdruck o.ä.	13.43	3	

AHR-1118	-	-	-	-
SIGNIFIKANZNIVEAU 5 % ($p \leq 0.05$)				
IMIPRAMIN	Hitzegefühl	10.18	2	

AHR-1118	Hitzegefühl (↑)	10.77	0	
SIGNIFIKANZNIVEAU 10 % ($p \leq 0.1$)				
IMIPRAMIN	Schwitzen	9.00	4	
	feinschlägiger Tremor (↑)	8.62	0	
	Durst vermehrt (↑)	8.57	0	
	andere vegetative Störungen (↑)	8.50	1	
	Durchschlafstörungen	8.00	7	

AHR-1118	verstärkte Traumtätigkeit (↑)	8.00	0	

* = Häufigkeit des jeweiligen Merkmals am Tag vor Behandlungsbeginn.

Bei den mit (↑) versehenen Merkmalen handelt es sich um Symptome mit signifikanter Häufigkeitszunahme während der Behandlung. Alle übrigen Merkmale in TABELLE 4a und 4b verminderten sich signifikant.

TABELLE 5: VERGLEICH DER ERGEBNISSE DES COCHRAN-TESTS

Die Merkmale mit signifikanter Häufigkeitsänderung sind nach den Bereichen der AMDP-Skalen geordnet.

B E R E I C H	AHR-1118		IMIPRAMIN	
	Merkmal	Signi- fikanz- niveau*	Merkmal	Signi- fikanz- niveau*
Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen	Merkfähigkeit	↓		
Formale Denkstörungen	verlangsamt	↓↓↓	umständlich	↓
Verstimmungen; Gefühlsstörungen	Störung d. Vitalgefühle	↓↓	gespannt innerlich unruhig Störung d. Vitalgefühle deprimiert/traurig	↓↓↓ ↓↓↓ ↓↓ ↓
Psychomotorische Störungen			antriebsgehemmt antriebsarm	↓↓↓ ↓↓
Verlaufsbesonderheiten			abends besser	↓
Störungen des Trieb- und Sozialverhaltens; Pflegetätigkeit	Kontakt vermindert	↓↓↓	Suizidtendenzen Nahrungsablehnung bettlägerig Krankheitsgefühl	↓↓ ↓ ↓ ↓
Schlafstörungen	Krankheitsgefühl	↓		
	verst. Traumtätigkeit	↑	Durchschlafstörungen	↓
Appetenzstörungen			Durst vermehrt Appetit vermindert	↑ ↓↓↓
Vegetative Symptome			Übelkeit Kopfdruck Hitzegefühl Schwitzen and. vegetat. Störungen	↓↓↓ ↓↓↓ ↓↓↓ ↓ ↓
Neurologische Symptome	Hitzegefühl	↑↑	feinschlägiger Tremor	↑

* Signifikanzniveau: ↓ = 10 %; ↓↓ = 5 %; ↓↓↓ = 2 %; ↓↓↓↓ = 1 %

TABELLE 6 (Seite 44) zeigt die Ergebnisse des McNemar- bzw. Binomial-Tests. Wie bereits erwähnt, wurde wegen der kleinen Erwartungshäufigkeiten fast ausschließlich der Binomialtest angewendet.

In TABELLE 6 ist zu jedem Symptom die Anzahl der Patienten angegeben, die am entsprechenden Untersuchungstag (1 bis 5) das Merkmal aufwiesen. Signifikante Veränderungen sind gekennzeichnet, wobei die Kontrolltage 2, 3, 4 und 5 jeweils mit dem ersten Untersuchungstag (Tag -1) verglichen werden.

Im Unterschied zum Cochran-Test beziehen sich - wie auch aus den Berechnungsformeln für die Testwerte zu ersehen ist - (vgl. Kapitel Datenauswertung, Abschnitt 3.4) die Ergebnisse der hier interpretierten Form des McNemar-Tests auf Veränderungen im Ausprägungsgrad eines Symptoms. Der McNemar-Test mit strengeren Voraussetzungen, bei dem die Signifikanzberechnungen auf dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines Merkmals beruhen, hat nur wenige signifikante Änderungen ergeben. So erklärt sich auch, daß die absolute Häufigkeit eines Symptoms an zwei verschiedenen Kontrolltagen gleich sein kann, obwohl eine signifikante Verbesserung verzeichnet ist. Ein Beispiel ist das Merkmal "antriebsarm" bei den IMI-PRAMIN-Patienten: Es ist an den Untersuchungstagen 1 und 3 jeweils bei 7 Patienten vorhanden, obgleich am Untersuchungstag 3 im Vergleich zum Anfangsbefund eine signifikante Verminde-

rung in der Ausprägung des Symptoms eingetreten ist (vgl. TABELLE 6). Die Aussagen des McNemar-Tests haben somit - anders als das qualitative Profil des Cochran-Tests - quantitativen Charakter. Sie ermöglichen außerdem die zeitliche Einordnung einer signifikanten Änderung.

Was die Zahlenangaben in TABELLE 6 betrifft, so ist ferner zu beachten, daß eine gleichbleibende Anzahl von Patienten, die ein Symptom aufweisen, auch dadurch zustandekommen kann, daß ebensoviele Patienten das Merkmal verlieren und neu erwerben, d.h., daß Provokation und Remission sich die Waage halten.

TABELLE 6: ERGEBNISSE DES McNEMAR- bzw. BINOMIALTESTS FÜR DIE
AMDP-MERKMALE

MERKMAL	AHR-1118-PATIENTEN Kontrolltage					IMIPRAMIN-PATIENTEN Kontrolltage				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Konzentration	7	6	5	5	5**	6	6	4	4	4
Merkfähigkeit	7	5	3*	3*	2*	3	3	2	3	3
verlangsamt	7	7	5	2**	4	5	2	3	2	3
Störung d.Vital- gefühle	6	6	2	4	2	7	7	6**	5	3**
deprimiert/ traurig	7	7	7	6*	5	7	7	6	6**	4*
hoffnungslos/ verzweifelt	5	4	3	1	4	6	5	2	3	2**
ängstlich	6	3	4	5	5	7	5	4*	5**	3**
innerlich unruhig	6	5	4	5	4	7	7	4*	3***	3**
klagsam	2	2	0	1	1	5	3*	4	3	3
antriebsarm	6	6	5	4	4	7	5	7*	4**	3**
antriebsgehemmt	2	2	2	3	2	6	6*	6	6*	3**
abends besser	5	3	3	3	4	7	4	6	4*	3
Kontakt vermindert	6	5	1*	1***	4	2	1	2	3	2
Krankheitsgefühl	7	5	6	3**	4	6	6	6	4**	3**
Sexualität ver- mindert	4	5	4	3	3	5	4	4	3	1*
Beschäftigung erschwert	2	2	2	1	2	6	4*	4**	3**	3*
Einschlafstörung	5	4	4	3	2	7	6	5*	5**	6*
Durchschlafstörung	5	4	3	3	3	7	6	4*	4	6*
verkürzte Schlaf- dauer	3	2	1	2	2	7	5	4	3**	5*
Appetit vermindert	2	3	3	1	3	7	6	2***	1***	2*
Mundtrockenheit	2	2	0	2	2	4	7*	6	4	7
Hitzegefühl	0	5*	2	1	2	2	4	0	0	1

Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten, die an den Kontroll-
tagen 1, 2, 3, 4 und 5 das Symptom aufweisen.
Die signifikanten Veränderungen beinhalten Änderungen des Ausprägungs-
grades und nicht der absoluten Häufigkeit eines Merkmals (siehe Text).
Signifikanzniveau: * = 10 %; ** = 5 %; *** = 2 %

TABELLE 6 zeigt im einzelnen:

Ausschließlich unter AHR-1118 wurden die Merkmale Störung der "Konzentration" und Merkfähigkeit" sowie Denken "verlangsamt" in ihrer Ausprägung vermindert, wobei der Schwerpunkt der Besserung in der zweiten Hälfte, d.h. in den letzten beiden Wochen der Behandlung lag. An weiteren Merkmalen, die nur in der Gruppe der AHR-1118-Patienten positiv beeinflußt wurden, ist lediglich noch das Symptom "Kontakt vermindert" zu nennen, wobei die Besserung in der zweiten und dritten Woche, nicht mehr jedoch in der letzten Woche signifikant war.

Ein anderes Bild ergibt sich im Bereich der Affektstörungen. Die Symptome "deprimiert/traurig", "hoffnungslos/verzweifelt", "ängstlich" und "innerlich unruhig" sowie die "Störung der Vitalgefühle" wurden ausschließlich unter IMIPRAMIN signifikant gebessert. Dabei ist der Einfluß auf die Vitalstörung, die Angst und die innere Unruhe frühestens am Ende der zweiten Woche nachweisbar.

Auf Antriebshemmung und Antriebsarmut wirkte ebenfalls nur IMIPRAMIN. Die Besserung der Antriebsstörungen setzte früh, d.h. bereits in der ersten Woche ein und verstärkte sich in den beiden letzten Behandlungswochen.

Weitere Merkmale, die nur von IMIPRAMIN signifikant beeinflußt wurden, sind:

Tagesschwankungen ("abends besser"), "Sexualität vermindert" und "Beschäftigung erschwert".

Das Symptom "Krankheitsgefühl" wurde von beiden Medikamenten von der dritten Woche an gebessert, nur bei IMIPRAMIN setzte sich dies auch in der letzten Woche fort.

Auf dem Gebiet der somatischen Befunde (AMDP 4) ließ sich nach zweiwöchiger Behandlung eine signifikant verminderte Ausprägung der Schlafstörungen unter IMIPRAMIN feststellen; dies gilt ebenso für das Merkmal "Appetit vermindert". Gesteigerte Mundtrockenheit bei IMIPRAMIN und vermehrtes Hitzegefühl bei AHR-1118 sind als unerwünschte Nebenwirkungen der Medikamente aufzufassen.

Bei der Beurteilung der Wirkungsprofile von AHR-1118 und IMIPRAMIN ist zu beachten, ob ein Merkmal zu Behandlungsbeginn in beiden Patientengruppen in ähnlichem Ausprägungsgrad vorhanden war. In TABELLE 7 (Seite 48) sind deshalb die Ausprägungskoeffizienten derjenigen Symptome, die im Cochran- oder McNemar-Test eine signifikante Änderung aufwiesen, angegeben. Es ist zu sehen, daß bei einigen Merkmalen, die von beiden Medikamenten in unterschiedlicher Weise beeinflußt wurden, die Ausprägung im Ausgangsbefund voneinander abweicht. Überwiegend war das Symptom, das sich nur in einer der beiden Patientengruppen signifikant besserte, in dieser Gruppe an-

fangs auch stärker ausgeprägt. Dies ist bei der Konstatierung von Wirkungsunterschieden zu berücksichtigen.

TABELLE 7: AUSPRÄGUNGSKOEFFIZIENT DER NACH DEM COCHRAN- UND/ODER
McNEMAR-TEST SIGNIFIKANT VERÄNDERTEN AMDP-MERKMALE VOR
BEHANDLUNGSBEGINN (Tag -1 = 1.Untersuchungstag)

MERKMAL	AHR-1118	IMIPRAMIN
Konzentration	0.57	0.48
Merkfähigkeit	0.48	0.14
(Denken) verlangsamt	0.48	0.38
(Denken) umständlich	0.05	0.10
Störung der Vitalgefühle	0.38	0.81
deprimiert/traurig	0.71	0.86
hoffnungslos/verzweifelt	0.29	0.71
gespannt	0.00	0.29
innerlich unruhig	0.38	0.71
ängstlich	0.57	0.62
klagsam	0.10	0.57
antriebsarm	0.62	0.71
antriebsgehemmt	0.19	0.76
abends besser	0.33	0.52
Kontakt vermindert	0.33	0.14
Krankheitsgefühl	0.52	0.86
Suicidtendenzen	0.00	0.38
Sexualität vermindert	0.33	0.57
Nahrungsablehnung	0.00	0.14
Beschäftigung erschwert	0.14	0.71
Einschlafstörung	0.38	0.76
Durchschlafstörung	0.43	0.71
verstärkte Traumtätigkeit	0.00	0.00
verkürzte Schlafdauer	0.24	0.67
Appetit vermindert	0.19	0.67
Durst vermehrt	0.00	0.00
Mundtrockenheit	0.14	0.29
Übelkeit	0.00	0.24
Hitzegefühl	0.00	0.10
Schwitzen	0.19	0.24
Kopfdruck o.ä.	0.19	0.24
andere vegetative Störungen	0.10	0.10
feinschlägiger Tremor	0.05	0.00

Nicht angeführt sind diejenigen Symptome, die über den gesamten Untersuchungszeitraum nur in einer der beiden Patientengruppen auftraten.

Nachdem die Wirkungscharakteristika, die sich im qualitativen Profil des Cochran-Tests abzeichneten, im McNemar-Test bestätigt und verdeutlicht wurden, lassen sich aus den Ergebnissen beider Verfahren die Schlußfolgerungen ziehen: IMIPRAMIN wirkte von der zweiten Behandlungswoche an positiv auf die Vitalstörung, ferner zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein anxiolytischer Effekt. In der dritten Woche war eine Aufhellung der depressiven Stimmungslage nachweisbar. Die drepressionslösende Wirkung von IMIPRAMIN wurde ergänzt durch eine früh einsetzende antriebssteigernde Komponente. Gleichzeitig besserten sich Unruhe und Gespanntheit.

Unter AHR-1118 ließen sich die genannten Wirkungen nur andeungsweise bzw. überhaupt nicht beobachten. Dagegen besserte AHR-1118 bei unseren Patienten signifikant Denk- und Gedächtnisstörungen.

Nebenwirkungen waren unter AHR-1118 bis auf das Hitzegefühl und die verstärkte Trautätigkeit, die womöglich als leichte Schlafstörung zu werten ist, nicht zu verzeichnen. Dagegen häuften sich unter IMIPRAMIN unerwünschte vegetative und neurologische Begleiterscheinungen.

4.2.2.2 Auswertung der AMDP-Befunde auf Syndromeebene

BAUMANN und ANGST reduzierten die AMDP-Einzelmerkmale auf folgende Syndrome:

- AMDP 3 (psychischer Befund)
- apathisches Syndrom
- halluzinatorisch-desintegratives Syndrom
- Hostilitätssyndrom
- gehemmt-depressives Syndrom
- hypochondrisches Syndrom
- psychoorganisches Syndrom
- manisches Syndrom
- somatisch-depressives Syndrom
- paranoides Syndrom
- katatonies Syndrom
- AMDP 4 (somatischer Befund)
- vegetatives und neurologisches Syndrom.

Einige Syndrome, die statistisch signifikante Verlaufsbesonderheiten aufweisen, sind in Abbildung 3 bis 5 (Seite 58 bis 60) graphisch dargestellt. Zu jedem Syndrom wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigt TABELLE 8 (Seite 61).

Das gehemmt-depressive Syndrom

Dieses Syndrom besserte sich unter AHR-1118 wie auch unter IMIPRAMIN über die Behandlungszeit signifikant (Faktor Zeit $p \leq$

0.001, vgl. TABELLE 8), ohne daß ein Wirkungsunterschied zwischen beiden Medikamenten zu beobachten war. In den ersten drei Wochen verlaufen - wie die Abbildung 3 (Seite 58) zeigt - die Kurven bei beiden Patientengruppen ähnlich. In der vierten Woche findet sich bei den AHR-1118-Patienten ein leichter Anstieg der Syndromwerte. Zieht man die Einzelsymptomauswertung nach dem Cochran- und dem McNemar-Verfahren heran, so ergibt sich daraus ein Hinweis auf diese Divergenz des Kurvenverlaufs am Ende der Behandlung: Zwei der diesem Syndrom zugeordneten Merkmale, "hoffnungslos/verzweifelt" und "deprimiert/traurig" besserten sich unter IMIPRAMIN in der letzten Woche signifikant, nicht jedoch unter AHR-1118.

Das somatisch-depressive Syndrom

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse ergab bei beiden Patientengruppen eine signifikant unterschiedliche Ausprägung dieses Syndroms (Faktor Gruppe $p \leq 0.05$, vgl. TABELLE 8). Der Kurvenverlauf in Abbildung 3 zeigt, daß die Syndromwerte bei den mit IMIPRAMIN behandelten Patienten durchweg höher liegen. Am größten ist die Differenz in der ersten Behandlungswoche, so daß der graphischen Darstellung nach die signifikanten Gruppenunterschiede vor allem dem Beginn der Behandlungszeit zuzuordnen sind.

Sowohl bei den IMIPRAMIN- wie bei den AHR-1118-Patienten war über den gesamten Untersuchungszeitraum eine Besserung des

Syndroms statistisch nachweisbar (Faktor Zeit $p \leq 0.001$). Zusätzlich ergab sich jedoch ein signifikanter Verlaufsunterschied zwischen beiden Patientengruppen (Faktor Gruppe x Zeit $p \leq 0.05$). Wie die Abbildung zeigt, fielen die Syndromwerte in der IMIPRAMIN-Gruppe während der Behandlungszeit stärker ab als in der AHR-1118-Gruppe, d.h. IMIPRAMIN zeigte den größeren Behandlungseffekt. Die Werte beider Gruppen nähern sich in der letzten Woche deutlich an.

Die Ergebnisse der Einzelsymptom-Auswertung können zur Interpretation dieses Verlaufs durchaus herangezogen werden: Einige der in diesem Syndrom zusammengefaßten Merkmale wie "Suicidendenzenzen", "Sexualität vermindert" und "Krankheitsgefühl" waren anfangs bei den IMIPRAMIN-Patienten stärker ausgeprägt als bei den AHR-1118-Patienten (vgl. TABELLE 7, Seite 48), sie besserten sich unter IMIPRAMIN andererseits auch deutlicher. Auch das Merkmal "abends besser" wurde nur von IMIPRAMIN signifikant beeinflusst.

Das hypochondrische Syndrom

Auch in der Ausprägung dieses Syndroms waren signifikante Gruppenunterschiede zu verzeichnen (Faktor Gruppe $p \leq 0.02$, vgl. TABELLE 8). Sie lassen sich aus der graphischen Darstellung (Abbildung 4) in ähnlicher Weise ableiten wie beim somatisch-depressiven Syndrom: Die Syndromwerte der IMIPRAMIN-Gruppe lagen vor allem in der ersten Woche erheblich höher als bei den AHR-1118-Patienten.

In den beiden Patientengruppen kam es im Laufe der Behandlungszeit zu einer statistisch nachweisbaren Verminderung der Syndromwerte (Faktor Zeit $p \leq 0.001$). Der Verlauf war in beiden Gruppen jedoch signifikant unterschiedlich (Faktor Gruppe x Zeit $p \leq 0.02$). Aus dem Kurvenverlauf ist zu ersehen, daß die Werte unter IMIPRAMIN bis zur letzten Woche stärker abfallen als unter AHR-1118, wo die Kurve wesentlich flacher verläuft. Es kann also beim hypochondrischen wie beim somatisch-depressiven Syndrom von einer besseren Wirksamkeit des IMIPRAMIN gesprochen werden.

Das Ergebnis erklärt sich auch hier unter anderem aus der Ausprägung bzw. Änderung einiger Einzelmerkmale dieses Syndroms: Die Einzelsymptome "Störung der Vitalgefühle", "ängstlich", "klagsam" und "umständlich" zeigten sowohl zu Anfang eine stärkere Ausprägung in der IMIPRAMIN-Gruppe (vgl. TABELLE 7), als auch eine deutlichere Remission unter diesem Medikament.

Das apathische Syndrom

Das Syndrom besserte sich bei den Patienten beider Gruppen signifikant (Faktor Zeit $p \leq 0.001$, vgl. TABELLE 8). Signifikante Gruppenunterschiede in der Ausprägung waren nicht vorhanden, ebenso ergab sich kein signifikant unterschiedlicher Syndromverlauf in der IMIPRAMIN- und in der AHR-1118-Gruppe. Die höheren Syndromwerte bei den IMIPRAMIN-Patienten in den ersten drei Wochen der Behandlung (siehe Abbildung 4, Seite 59)

sind unter anderem wohl damit zu erklären, daß die zugehörigen Einzelmerkmale "antriebsgehemmt", "antriebsarm" und "Gefühl der Gefühllosigkeit" zu Beginn in dieser Gruppe stärker ausgeprägt waren. In der vierten Woche fallen die Syndromwerte in der IMIPRAMIN-Gruppe weiter ab, während unter AHR-1118 eine leichte Verschlechterung zu sehen ist. Dies kommt möglicherweise dadurch zustande, daß sich bei den AHR-1118-Patienten die Symptome "Gefühl der Gefühllosigkeit" (nicht signifikant) und Denken "verlangsamt" nur bis zur dritten Woche besserten und in der letzten Woche z.T. wieder verstärkt auftraten, während sich unter IMIPRAMIN die ebenfalls dem Syndrom zugeordneten Antriebsstörungen gerade am Ende der Behandlung verminderten.

Das neurologische Syndrom

Im Unterschied zu allen anderen Syndromen kam es hier zu einem signifikanten Anstieg der Syndromwerte in beiden Patientengruppen (Faktor Zeit $p \leq 0.05$, vgl. TABELLE 8). Bei diesem Verlauf spielt als neurologisches Symptom der feinschlägige Tremor eine Rolle, der zwar nur bei den IMIPRAMIN-Patienten als Nebenwirkung nachweisbar war, jedoch bei allen Patienten beobachtet wurde (Abbildung 5, Seite 60).

Das vegetative Syndrom

Die vegetativen Symptome waren - wie das Kurvenbild in Abbildung 5 zeigt - in der IMIPRAMIN-Gruppe durchgehend signifikant

stärker ausgeprägt als in der AHR-1118-Gruppe (Faktor Gruppe $p \leq 0.01$, vgl. TABELLE 8). Unter beiden Medikamenten ergab sich über die Behandlungszeit insgesamt eine nachweisbare Besserung ohne signifikanten Verlaufsunterschied zwischen den beiden Patientengruppen (Faktor Zeit $p \leq 0.2$).

Der steile Abfall der Syndromwerte bei IMIPRAMIN in der zweiten und dritten Woche ist u.a. vermutlich Ausdruck dafür, daß das Medikament einige somatische Depressionssymptome signifikant verminderte: Kopfdruck, Übelkeit, Schwitzen, Schlafstörungen und Appetitverminderung. Andererseits ist der Anstieg der Syndromwerte in der letzten Woche möglicherweise darauf zurückzuführen, daß vegetative Nebenwirkungen unter IMIPRAMIN häufiger und ausgeprägter waren als unter AHR-1118, wo dieser Anstieg nicht auftritt.

Zusammenfassend zeigte demnach IMIPRAMIN bei zwei AMDP-Syndromen, dem somatisch-depressiven und dem hypochondrischen Syndrom, eine signifikant bessere Wirksamkeit. Dies deckt sich jeweils mit den Ergebnissen der Einzelsymptom-Auswertung. Merkmale, die diesen Syndromen zugeordnet sind, besserten sich auch nach dem Cochran- und dem McNemar-Verfahren vorwiegend unter IMIPRAMIN signifikant. In den beiden Syndromen kommt die bessere Wirkung von IMIPRAMIN auf die Vitalstörungen, die Angst und die depressiven Tagesschwankungen zum Ausdruck. Einschränkung ist auch hier zu bemerken, daß bei beiden Syndromen die

Ausprägung in der IMIPRAMIN-Gruppe zu Behandlungsbeginn signifikant stärker war. Dies gilt auch für die meisten der zugehörigen Einzelmerkmale und wurde bereits dort vermerkt (vgl. TABELLE 7). Beim gehemmt-depressiven und beim apathischen Syndrom trat eine signifikante Besserung in beiden Patientengruppen ein ohne statistisch nachweisbaren Wirkungsunterschied zwischen beiden Medikamenten. Beim apathischen Syndrom erklärt sich der Verlauf der IMIPRAMIN-Kurve in der vierten Woche u.a. womöglich aus der guten Wirkung auf die Antriebsstörungen. Andererseits dürfte bei den beiden Syndromen die Besserung der Denkverlangsamung (apathisches Syndrom) und der Merkfähigkeit (gehemmt-depressives Syndrom) den Verlauf der AHR-1118-Kurve in der zweiten und dritten Woche mit bestimmen.

Im Verlauf des vegetativen Syndroms spielt bei IMIPRAMIN vermutlich die Tatsache eine Rolle, daß sich in der ersten Behandlungshälfte einige depressive vegetative Symptome deutlich verminderten, während sich gegen Ende vegetative Nebenwirkungen häuften.

Die Zunahme der neurologischen Symptomatik erklärt sich z.T. möglicherweise aus dem Auftreten von feinschlägigem Tremor.

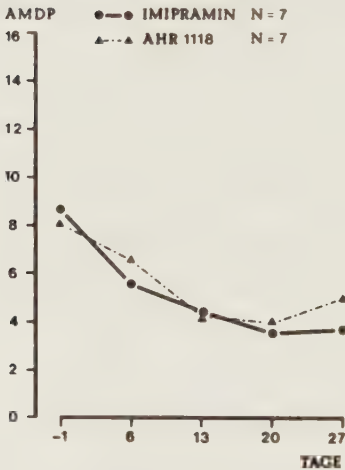
Insgesamt ließen sich aus der Auswertung der Syndrome keine neuen Informationen über die Wirkung der Medikamente gewinnen. Dennoch erscheint es empfehlenswert, die AMDP-Befunde zu-

sätzlich auf der Syndromebene auszuwerten, da die Syndrome einen allgemeinen Eindruck von den Wirkungsschwerpunkten eines Medikamentes vermitteln können. Die Ergebnisse der Einzelsymptom-Auswertung können zum Verlauf der Syndrome sinnvoll in Beziehung gesetzt werden.

GEHEMT DEPRESSIVES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA ZEIT $P < 0.001$



SOMATISCH DEPRESSIVES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA ZEIT $P < 0.001$
ANOVA GRUPPE $P < 0.03$

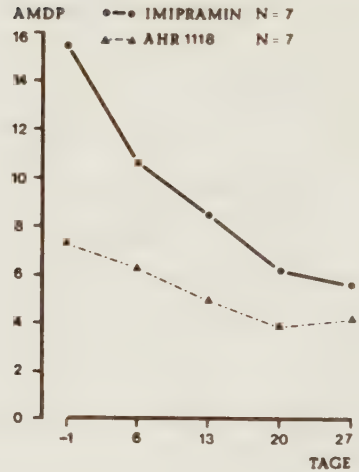


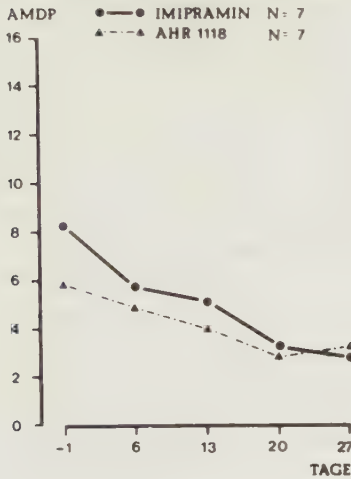
Abbildung 3: PSYCHOPATHOLOGISCHE SYNDROME nach BAUMANN und ANGST

Beim somatisch-depressiven Syndrom ergab sich neben einer signifikanten Besserung über die Zeit unter beiden Medikamenten ein signifikanter Verlaufunterschied zwischen beiden Patientengruppen: Anova Gruppe x Zeit $p \leq 0.05$ (vgl. TABELLE 8, Seite 61)

APATHISCHES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA ZEIT $P < 0.001$



HYPOCHONDRISCHES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA GRUPPE $P < 0.019$

ANOVA ZEIT $P < 0.001$

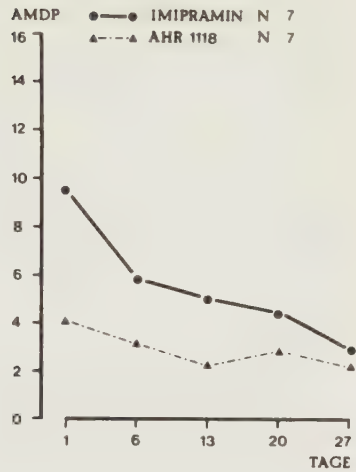


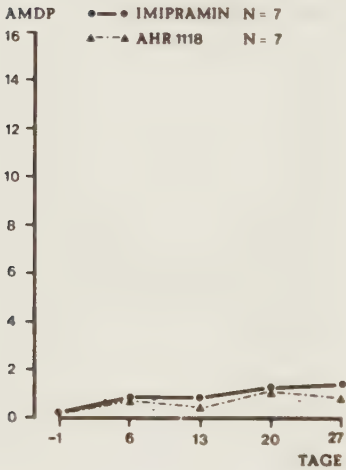
Abbildung 4: PSYCHOPATHOLOGISCHE SYNDROME nach BAUMANN und ANGST

Beim hypochondrischen Syndrom ergab sich neben einer signifikanten Besserung über die Zeit unter beiden Medikamenten ein signifikanter Verlaufunterschied zwischen beiden Patientengruppen: Anova Gruppe x Zeit $p \leq 0.02$ (vgl. TABELLE 8)

NEUROLOGISCHES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA ZEIT $P < 0.05$



VEGETATIVES SYNDROM

ICD 296.

ANOVA GRUPPE $P < 0.003$

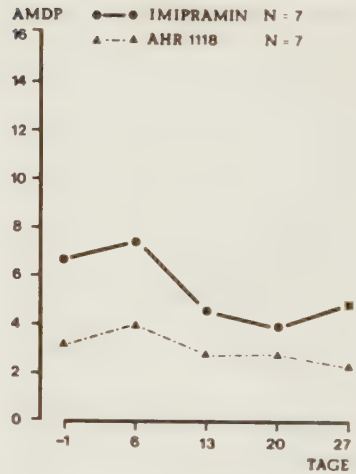


Abbildung 5: NEUROLOGISCHES UND VEGETATIVES SYNDROM nach BAUMANN und ANGST

Beim vegetativen Syndrom war in beiden Patientengruppen eine signifikante Besserung über die Behandlungszeit zu verzeichnen: Anova Zeit $p \leq 0.02$ (vgl. TABELLE 8).

Beim neurologischen Syndrom verschlechterten sich die Syndromwerte über die Behandlungszeit signifikant: Anova Zeit $p \leq 0.05$

TABELLE 8: VARIANZANALYTISCHE AUSWERTUNG DER AMDP-BEFUNDE NACH DEN SYNDROMEN VON BAUMANN UND ANGST

(*signifikante Änderungen der Syndromwerte)

	FAKTOR G (Gruppe)	FAKTOR R (Zeit)	FAKTOR RG (GruppexZeit)
Apathisches Syndrom	0.381	0.001*	0.619
Halluzinatorisches Syndrom	0.337	0.417	0.417
Hostilitätssyndrom	0.690	0.062*	0.186
Manisches Syndrom	0.273	0.299	0.299
Somatisch-depressives Syndrom	0.038*	0.001*	0.036*
Paranoides Syndrom	0.157	0.494	0.376
Katatones Syndrom	0.351	0.004*	0.566
Gehemmt-depressives Syndrom	0.723	0.001*	0.852
Hypochondrisches Syndrom	0.019*	0.001*	0.020*
Psychoorganisches Syndrom	0.317	0.008*	0.363
Vegetatives Syndrom	0.003*	0.018*	0.524
Neurologisches Syndrom	0.400	0.052*	0.943

4.2.3 Korrelation der Skalen

Nachdem neben dem AMDP-System zwei Fremdrating-Skalen (HAMILTON und KELLNER) sowie zwei Selbstbeurteilungs-Skalen (ZUNG-Skala und V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala) verwendet wurden, ist unter anderem von Interesse, inwieweit die Ergebnisse der einzelnen Skalen übereinstimmen. Wie bereits angeführt, sind in der hier vorliegenden Auswertung die Skalen von ZUNG und KELLNER nicht dargestellt.

Vergleicht man ausschließlich die Werte vor und nach der Behandlung, so stimmen die Befunde der Selbstbeurteilungs-Skalen (ZUNG und V.ZERSSEN) bei 13 der insgesamt 17 Patienten überein. Bei den 4 übrigen Patienten zeigte in 2 Fällen die ZUNG-Skala eine Verschlechterung an und die V.ZERSSEN-Skala eine Verbesserung; in 2 Fällen verhielt es sich umgekehrt.

Zwischenzeitlich gab es sowohl in den 13 Fällen globaler Übereinstimmung differente Ergebnisse wie auch in den 4 nichtkongruenten Fällen gleichsinnige Bewertungen.

Innerhalb der Fremdrating-Skalen (HAMILTON und KELLNER) deckten sich die Befunde in 14 Fällen, bei den 3 übrigen Patienten zeigte jeweils die HAMILTON-Depressions-Skala eine Verbesserung, die KELLNER-Skala keine Zustandsänderung bzw. eine Verschlechterung an.

Stellt man die Ergebnisse der Selbstbeurteilungs-Skalen denen der Fremdrating-Skalen gegenüber, so ergibt sich eine übereinstimmende Bewertung nach HAMILTON und KELLNER einerseits und ZUNG und V.ZERSSEN andererseits bei 15 von den 17 Patienten. Bei 2 Fällen fielen demnach die Fremd- und die Selbstbeurteilung unterschiedlich aus.

4.3 Somatische Befunde

4.3.1 Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)

Eine Übersicht über die beobachteten Nebenwirkungen beider Medikamente gibt TABELLE 9 (Seite 65).

Nach der AMDP-Einzelsymptomauswertung traten unter IMIPRAMIN an neurologischen Begleiterscheinungen feinschlägiger Tremor sowie Mundtrockenheit und vermehrter Durst als Ausdruck der anticholinergischen Wirkungskomponente auf (jeweils $p \leq 0.1$).

Unter AHR-1118 ergab sich lediglich eine signifikante Zunahme des Hitzegefühls ($p \leq 0.05$ nach Cochran bzw. $p \leq 0.1$ nach McNemar) nach einer Behandlungswoche, die jedoch in den folgenden Wochen nicht mehr zu beobachten war.

An weiteren anticholinergen Nebenwirkungen, die sich nicht statistisch signifikant häuften, beklagten die IMIPRAMIN-Pa-

tienten Obstipation, Harnverhaltung und orthostatische Regulationsstörungen. In einem Fall trat eine therapiebedürftige passagere Tachykardie und Arrhythmie auf.

Weitere Begleitsymptome, die möglicherweise als Nebenwirkungen aufzufassen sind, waren unter IMIPRAMIN vermehrte Schweißsekretion (in 3 Fällen) und unter AHR-1118 Kopfschmerzen und Druck auf die Augen (1 Fall).

Bei sämtlichen IMIPRAMIN-Patienten sowie bei fast allen AHR-1118-Patienten traten v.a. zu Beginn Schlafstörungen auf.

Insgesamt fällt auf, daß unter AHR-1118 weniger Nebenwirkungen zu beobachten waren als unter IMIPRAMIN.

Insbesondere traten bei den AHR-1118-Patienten neurologische und anticholinerge Begleiterscheinungen nicht nachweisbar auf. Dieser Unterschied ist durchaus beachtenswert, da gerade anticholinerge Wirkungen, orthostatische Beschwerden und Tremor das Befinden der Patienten erheblich beeinträchtigten und z.T. Zusatzmedikamente erforderten (vgl. Abschnitt 4.5, Zusatzmedikamente).

TABELLE 9: NEBENWIRKUNGEN UNTER DER BEHANDLUNG MIT AHR-1118
BZW. IMIPRAMIN

Angegeben ist jeweils die Anzahl (N) der Patienten, bei denen das entsprechende Symptom auftrat.

Die Nebenwirkungen sind nach fallender Häufigkeit geordnet.

AHR-1118		IMIPRAMIN	
NEBENWIRKUNG	N	NEBENWIRKUNG	N
Schlafstörungen	6	Schlafstörungen	7
Hitzegefühl vermehrt	5	Mundtrockenheit	7
Kopfschmerzen	1	Obstipation	6
Augendruck	1	vermehrte Schweißsekretation	4
		feinschlägiger Tremor	4
		Durst vermehrt	3
		orthostatische Dysregulation	3
		Tachykardie, Arrhythmie	1
		Harnverhaltung	1

4.3.2 Kreislaufgrößen

Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte

Es bestanden keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den Werten der beiden Patientengruppen zu Beginn der Behandlung.

Im Laufe der Beobachtungszeit änderten sich die Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte weder unter IMIPRAMIN noch unter AHR-1118 signifikant.

4.3.3 Körpergewicht

Unter AHR-1118 blieb das durchschnittliche Körpergewicht während der Behandlung nahezu unverändert. Dagegen ergab sich bei den IMIPRAMIN-Patienten ein bemerkenswerter Befund. Sie zeigten im Vergleich zu den Ausgangswerten (Tag -1) in der zweiten Behandlungshälfte eine signifikante Zunahme des Körpergewichts ($p \leq 0.01$). Der signifikante Unterschied des Gewichtsverlaufes in beiden Patientengruppen wurde in einem t-Test der Differenzen (mit $p \leq 0.001$) nachgewiesen.

4.3.4 Laborwerte

Die Blut- und Harnanalysen ergaben keinerlei pathologische Befunde.

Bei einem mit IMIPRAMIN behandelten Patienten wurde nach einer Behandlungswoche eine Leukopenie festgestellt (Leukozytenwert 3200). Da jedoch - wie die Untersuchungen ergaben - die Leukopenie bereits vor Behandlungsbeginn bestanden hatte (bei regelrechtem Differentialblutbild) und nach 4 Wochen die Leukozytenzahl nahezu wieder auf den Normwert angestiegen war, konnte eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen werden.

4.3.5 EEG und EKG

Das EEG zeigte bei keinem Patienten auffällige oder pathologische Veränderungen.

Ebenso wurden keinerlei EKG-Befunde beobachtet, die auf eine kardiotoxische Wirkung von AHR-1118 und IMIPRAMIN hinweisen.

4.4 Allgemeiner Therapieerfolg - Responder und Non-Responder

Nach den im Kapitel Datenauswertung beschriebenen Kriterien sind von den IMIPRAMIN-Patienten 6 als Responder und ein Patient als Non-Responder zu bezeichnen, in der AHR-1118-Gruppe 3 Patienten als Responder und 4 als Non-Responder. (Aus jeder Gruppe wurden 7 Patienten über die gesamte Zeit behandelt.)

Aufgrund dieser allgemeinen Einschätzung ergab sich demnach eine größere antidepressive Wirksamkeit für IMIPRAMIN.

4.5 Zusatzmedikamente

TABELLE 10 (Seite 70) zeigt eine Übersicht über sämtliche Zusatzmedikamente sowie die Anzahl der Verabreichungstage.

Sowohl IMIPRAMIN- wie auch AHR-1118-Patienten benötigten zu Beginn Hypnotika wegen Schlafstörungen und z.T. starker Unruhe. Gegen Ende der Behandlung war der Bedarf deutlich geringer. Sowohl die Anzahl der betroffenen Patienten wie auch die Anzahl der Applikationstage liegt in der IMIPRAMIN-Gruppe erheblich höher. Dies ist vor allem auf die wesentlich stärkere Ausprägung der depressiven Schlafstörungen bei den IMIPRAMIN-Patienten zu Behandlungsbeginn zurückzuführen (vgl. TABELLE 7, Seite 48). Sie besserten sich nach den Ergebnissen der AMDP-Auswertung von der zweiten Behandlungswoche an signifikant (TABELLE 6, Seite 44).

Zusätzlich Tranquilizer benötigten nur IMIPRAMIN-Patienten, bedingt durch die früh wirksame antriebssteigernde Komponente, die häufig der Stimmungsaufhellung vorausgeht. Sie wurden nur in den ersten beiden Wochen bei starker Unruhe verabreicht.

Auch der Bedarf an weiteren Zusatzmedikamenten war auf die IMIPRAMIN-Patienten beschränkt:

Mit Laxantien (Obstipation), Antihypotonika (orthostatische Dysregulation) und Cholinergika (Harnverhaltung) wurden die

anticholinergen Nebenwirkungen behandelt. Zu erwähnen ist ferner der Bedarf an Antazida in zwei Fällen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei den mit IMIPRAMIN behandelten Patienten größtenteils Responder, d.h. Patienten, bei denen IMIPRAMIN antidepressiv wirksam war, die Zusatzmedikamente benötigten. So waren Hypnotika zu Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen mit drei Ausnahmen in der ersten Woche und jeweils einer Ausnahme in den übrigen drei Wochen bei Responder-Patienten erforderlich. Alle weiteren in der IMIPRAMIN-Gruppe verordneten Zusatzmedikamente (vgl. TABELLE 10) wurden ausschließlich bei Patienten mit gutem Behandlungserfolg (Responder) verabreicht. Bei den mit AHR-1118 behandelten Patienten war die gegenteilige Tendenz zu beobachten. Hier waren es überwiegend Non-Responder-Patienten, die zusätzlich Medikamente, hier v.a. Hypnotika, benötigten.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, daß in der IMIPRAMIN-Gruppe insgesamt mehr Patienten Responder waren (vgl. Abschnitt Allgemeiner Therapieerfolg, 4.4).

TABELLE 10: ZUSATZMEDIKAMENTE

Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten (N), die zu irgendeinem Zeitpunkt das Medikament erhielten sowie die Gesamtzahl der Tage, an denen das Medikament verabreicht wurde.

Es sind auch die Drop-out-Patienten berücksichtigt.

MEDIKAMENT	AHR-1118		IMIPRAMIN		URSACHE
	N	Tage	N	Tage	
HYPNOTIKA					
Chloralducat ^R	4	43	6	22	Schlafstörungen, Unruhe
Dalmadorm ^R	5	58	6	117	
Mogadan ^R	1	3			
TRANQUILIZER					
Valium ^R			2	3	starke Unruhe
CHOLINERGIKA					
Doryl ^R			1	9	Harnverhaltung
ANTIHYPOTONIKA					
Dihydergot ^R			3	31	Orthostat.Dys- regulation, Ta- chyarrhythmie
LAXANTIEN					
Agiolax ^R			3	31	Obstipation
ANTAZIDA					
Phosphalugel ^R			1	9	Sodbrennen
ANALGETIKA	1	1			Kopfschmerzen

4.6 Messung der Cortisol-Plasmaspiegel

Aus der Forschung der letzten fünfzehn Jahre ist bekannt, daß bei einer großen Gruppe depressiver Patienten die Cortisolsekretion entscheidend verändert ist.

Bei gesunden Personen weist die Cortisolsekretion und damit auch der Plasmaspiegel einen charakteristischen circadianen Rhythmus auf:

Kurz nach Mitternacht erreicht die Cortisolsekretion ihr Minimum und der Plasmaspiegel sinkt auf Werte unter 5 µg %. Danach steigt der Plasmaspiegel kontinuierlich an, um in den Morgenstunden zwischen 6 Uhr und 8 Uhr sein Maximum von 13 µg % bis 14 µg % (= pro 100 ml Plasma) zu erreichen. In den darauffolgenden Stunden sinken die Werte wieder ab.

Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen (21, 22) steigen während einer depressiven Phase sowohl die Anzahl der Sekretionsphasen wie auch die Absolutwerte der Plasmaspiegel zu den verschiedenen Tageszeiten. Besonders in den Abend- und Nachtstunden ist bei depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Personen eine erhebliche Cortisolausscheidung meßbar (23).

Im Extremfall sind die deutlichen Unterschiede der Plasmawerte v.a. zwischen den Abend- und Morgenstunden aufgehoben. Damit erfolgt eine "Nivellierung" oder Cortisol-Tageskurve und der typische circadiane Rhythmus ist nicht mehr vorhanden.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung wird die veränderte Cortisolsekretion während einer depressiven Phase auf eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zurückgeführt (22). Es kommt zu einer übermäßigen Sekretion des hypothalamischen Cortisol-Releasing-Factors (CRF), da inhibitorische Neuronensysteme, an denen unter anderem NORADRENALIN beteiligt ist, ausfallen. Die dadurch enthemmte ACTH-Ausschüttung führt zur Cortisol-Hypersekretion, die charakteristischerweise auch mit Dexamethason nicht hemmbar ist.

In den verschiedenen Untersuchungen wurde beobachtet, daß die klinische Remission der depressiven Symptomatik mit einer Normalisierung der Cortisolsekretion einherging (22). Bei unseren Patienten erfolgten - wie beschrieben - die Messungen im Abstand von zwei Wochen, die Blutabnahmen am jeweiligen Meßtag um 8 Uhr und um 17 Uhr.

Die Meßergebnisse liegen von insgesamt 8 der 17 Patienten vor und sind in TABELLE 11 (Seite 75) dargestellt. Um den Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Behandlung zu verdeutlichen, sind die Patienten in Responder und Non-Responder aufgeteilt.

Dem oben dargestellten circadianen Sekretionsverlauf entsprechend sind bei Normalpersonen zu den genannten Tageszeiten Plasmaspiegel in folgenden Bereichen zu erwarten:

8 Uhr	12 - 14 $\mu\text{g } \%$
17 Uhr	6 - 7 $\mu\text{g } \%$

In TABELLE 11 ist die Differenz zwischen Morgen- und Abendwert angegeben, die bei Vorliegen eines normalen Sekretionsrhythmus als positiver Wert erscheint.

Wenn sich die morgens und abends gemessenen Plasmaspiegel nicht deutlich unterscheiden (Differenzwert nahe 0 in TABELLE 11) bzw. abends ein höherer Plasmaspiegel als morgens gemessen wurde (negativer Differenzwert), so ist ein gestörter oder aufgehobener circadianer Rhythmus anzunehmen.

Aus den Messungen bei unseren Patienten ergab sich folgendes:
Bei 4 von 5 Patienten, die einen guten therapeutischen Erfolg zeigten (Responder), war zu Behandlungsbeginn der Cortisol-Sekretionsrhythmus gestört (negative Differenzen, siehe TABELLE 11), er war jedoch - parallel zur klinischen Besserung - am Ende der Behandlung wieder vorhanden. Erkennbar ist dies an den positiven Differenzen, die - mit einer Ausnahme - bereits am 13. Behandlungstag wieder auftraten.

Es ist anzumerken, daß die Absolutwerte der Plasmaspiegel am Ende der Behandlung in all diesen Fällen noch leicht bis erheblich erhöht waren. Von Bedeutung ist jedoch, daß sich der Sekretionsrhythmus in seiner Grundstruktur und seinen Relatio-

nen (d.h. im Vergleich zum Abend erheblich höhere Werte am Morgen) annähernd oder ganz wieder einstellte.

Beim fünften Responder-Patienten war der circadiane Rhythmus zu Beginn vorhanden und blieb auch über die Behandlung hinweg erhalten.

Eine ähnliche Parallelität zum klinischen Bild fand sich bei den Non-Respondern.

Bei 2 der 3 Patienten ließen die Plasmawerte vor Behandlungsbeginn trotz der Depression einen regelrechten Sekretionsrhythmus erkennen. Erst am Behandlungsende (Tag 27) wurden - übereinstimmend mit dem schlechten klinischen Zustand - als Ausdruck des gestörten circadianen Rhythmus negative Differenzen gemessen. Dies kam bei beiden Patienten hauptsächlich durch einen starken Anstieg der 17-Uhr-Werte zustande, was der vorher erwähnten Beobachtung entspricht, daß depressive Patienten in den späten Stunden des Tages vermehrt Cortisol sezernieren.

Beim dritten Non-Responder-Patienten fand sich kein Zusammenhang mit dem klinischen Bild. Er wies über die gesamte Behandlungszeit einen regelrechten Rhythmus auf.

Mit Ausnahme von zwei Fällen ließ sich demnach bei unseren Patienten ein Zusammenhang zwischen klinischem Zustand und Cor-

tiselsekretion im Sinne der bisherigen Untersuchungsergebnisse erkennen.

TABELLE 11: CORTISOL-PLASMASPIEGEL VON 8 PATIENTEN VOR, WÄHREND UND NACH DER BEHANDLUNG IN $\mu\text{g} \%$ (d.h. pro 100 ml Blut).

Angegeben ist jeweils der Differenzwert zwischen 8 Uhr und 17 Uhr.

	Tag -1	Tag 13	Tag 27
RESPONDER	11.06	10.44	13.24
	-1.67	2.03	6.85
	-0.56	-1.70	8.42
	-1.67	8.32	6.98
	-0.74	3.27	12.77
NON-RESPONDER	15.54	-2.45	-1.95
	4.56	1.68	12.90
	15.15	12.51	-6.20

4.7 Nachbehandlung

In der IMIPRAMIN-Gruppe wurden - wie beschrieben - 6 Patienten als Responder und ein Patient als Non-Responder bewertet.

Zwei der Responder-Patienten wurden mit IMIPRAMIN weiterbehandelt, wobei in einem Fall zusätzlich ein Neuroleptikum verabreicht wurde. Bei beiden Patienten blieb der gute Behandlungserfolg erhalten.

Bei einem Responder-Patienten wurde die Behandlung mit CHLOMIPRAMIN fortgesetzt, bei einem weiteren mit AMITRIPTYLIN. Auch hier blieb der Zustand stabil. Bei der AMITRIPTYLIN-behandelten Patientin wurde eine weitere Besserung innerhalb der folgenden vier Wochen beobachtet.

Bei einer Responder-Patientin mußte die Nachbehandlung mit AMITRIPTYLIN unverzüglich wieder abgebrochen werden, da sie darauf mit starker Agitiertheit reagierte. Unter AMITRIPTYLIN in Kombination mit CHLORDIAZEPOXID (Limbatriil^R) kam es dann erneut zu einer Stabilisierung.

Bei einer Responder-Patientin ist die Nachbehandlung nicht bekannt.

Der Non-Responder-Patient in der IMIPRAMIN-Gruppe wurde zunächst

mit CHLOMIPRAMIN und Elektroschocks ohne Erfolg behandelt. Schließlich konnte unter DIBENZEPIN eine langsame Besserung erzielt werden.

In der AHR-1118-Gruppe standen 3 Respondern 4 Non-Responder gegenüber.

Zwei Responder wurden mit IMIPRAMIN weiterbehandelt. Einer dieser Patienten gab Unverträglichkeitserscheinungen an, so daß nach zwei Wochen auf AMITRIPTYLIN umgestellt wurde. Unter dieser Behandlung stabilisierte sich die unter AHR-1118 erzielte Besserung. Beim zweiten Patienten besserten sich unter der IMIPRAMIN-Nachbehandlung v.a. die noch vorhandenen leichten Antriebsstörungen, so daß er vier Wochen später in symptomfreien Zustand entlassen werden konnte.

Der dritte Responder-Patient erhielt CHLOMIPRAMIN in Kombination mit Lithium. Die unter AHR-1118 eingetretene Remission der Symptome blieb bestehen.

Zwei Non-Responder-Patienten wurden mit CHLOMIPRAMIN weiterbehandelt. Bei beiden konnte damit in den folgenden Wochen eine deutliche Besserung erzielt werden.

Ein weiterer Non-Responder-Patient erhielt in der Nachbehandlung IMIPRAMIN. Auch hier wurde eine stetige Besserung in den folgenden Wochen verzeichnet.

Ein Non-Responder-Patient unterzog sich im Anschluß an die AHR-1118-Therapie einer verhaltenstherapeutischen Behandlung, unter der ebenfalls eine deutliche Besserung eintrat.

Die Ergebnisse der Nachbehandlung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Bei den Responder-Patienten beider Gruppen blieb der Behandlungserfolg erhalten. Dabei erwies sich sowohl die Weiterbehandlung mit demselben Medikament (in zwei Fällen der IMIPRAMIN-Gruppe) als auch die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum als wirksam. Bei einem Responder-Patienten der AHR-1118-Gruppe stimmte der Verlauf der Nachbehandlung mit einem Ergebnis der vorliegenden Studie überein: IMIPRAMIN wirkte in der Nachbehandlung stärker auf die Antriebsstörungen als das vorher verabreichte AHR-1118.

Es ist zu beachten, daß beim Non-Responder-Patienten der IMIPRAMIN-Gruppe auch die Nachbehandlung zunächst Schwierigkeiten bereitete, bis eine wirksame pharmakologische Behandlung gefunden war. Dagegen besserten sich 3 Non-Responder-Patienten der AHR-1118-Gruppe unter dem anschließend verabreichten Antidepressivum. Dies könnte als Hinweis auf eine schwächere Wirksamkeit von AHR-1118 gegenüber IMIPRAMIN gewertet werden, wobei die geringe Anzahl der Patienten den Aussagewert einschränkt.

5. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Doppelblindstudie gegen IMIPRAMIN sprechen dafür, daß AHR-1118, eine strukturell neuartige trizyklische Substanz, in einer Tagesdosis von 150 mg einen antidepressiven Effekt besitzt.

In der Gesamtbeurteilung anhand der HAMILTON- und V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala unterschied es sich in seiner Wirksamkeit nicht statistisch signifikant von IMIPRAMIN.

Allerdings änderte sich unter AHR-1118 nur eine geringe Anzahl von Einzelsymptomen des AMDP-Systems signifikant in Häufigkeit und Ausprägung. Die hauptsächlich beeinflusste Symptomatik waren Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie die depressive Denkhemmung bzw. -verlangsamung. Besonders in der Besserung der beiden erstgenannten Symptome zeigte sich AHR-1118 dem IMIPRAMIN überlegen. Dabei setzte die Wirkung auf die Gedächtnisstörungen bereits in der zweiten Behandlungswoche, die Wirkung auf die Denkstörungen in der dritten Woche ein. Zu erwähnen ist ferner die Besserung der Vitalstörung, und in relativ geringem Maße die der depressiven Verstimmtheit unter AHR-1118. Auf Affekt und Antrieb war der Einfluß geringer als der von IMIPRAMIN (s.u.). Die u.a. aus seinen zentralen Effekten abgeleitete Vermutung, AHR-1118 stehe in seinem Wirkungsprofil den Antidepressiva der IMIPRAMIN-Gruppe nahe, ließ sich

demnach in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Auch fand sich das Auftreten von anticholinergen und antiadrenergen Nebenwirkungen, die bei der Doppelblindstudie gegen AMITRIPTYLIN von J.CARRANZA (15) beobachtet worden waren, nicht bestätigt. Als einziges vegetatives Symptom wurde vermehrtes Hitzegefühl verzeichnet. Ansonsten zeigte sich AHR-1118 bei sämtlichen Patienten gut verträglich. Da in jüngerer Zeit den kardiotoxischen Wirkungen trizyklischer Antidepressiva besonders bei der Neueinführung von Präparaten wieder erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet wird, sei das Fehlen von EKG-Veränderungen unter AHR-1118 eigens erwähnt.

IMIPRAMIN zeigte eine früh einsetzende antriebssteigernde Wirkung, bewirkte eine Stimmungsaufhellung, die erst in der zweiten Woche nachweisbar war sowie eine Besserung der Vitalstörung. Diese Ergebnisse unterstreichen gehemmt-depressive Syndrome als den wesentlichen Indikationsbereich dieses Antidepressivums. Neben der Antriebshemmung besserte sich auch die depressive Agitiertheit unter IMIPRAMIN. Zu verzeichnen war ferner ein angstlösender Effekt, den AHR-1118 vermissen ließ. Da die Angstsymptomatik zu Beginn in den beiden Patientengruppen ähnlich stark ausgeprägt war, läßt sich die Wirkung beider Medikamente in diesem Fall gut vergleichen.

Signifikant war der bessernde Einfluß von IMIPRAMIN auf somatische Depressionssymptome wie Schlafstörungen, Appetitvermin-

derung, Übelkeit, Kopfdruck und Schwitzen. Diesen Effekt zeigte AHR-1118 ebenfalls nicht.

Suicidtendenzen wurden von IMIPRAMIN gut beeinflußt. Der Vergleich mit AHR-1118 ist hier nicht möglich, da Suicidtendenzen in der AHR-1118-Gruppe zu Behandlungsbeginn überhaupt nicht und insgesamt nur in zwei Fällen registriert wurden.

Der insgesamt zufriedenstellende Therapieeffekt von IMIPRAMIN ging einher mit einer Reihe von vegetativen, v.a. anticholinergen Nebenwirkungen. Der Bedarf an Tranquilizern in der IMIPRAMIN-Gruppe ist wohl einerseits auf die früh wirksame antriebssteigernde Komponente, andererseits auf die bei den IMIPRAMIN-Patienten stark ausgeprägte depressive Agitiertheit (vgl. TABELLE 7, Seite 48) zurückzuführen. Besonders zu erwähnen ist im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen auch die signifikante Gewichtszunahme unter IMIPRAMIN in der zweiten Behandlungshälfte. Sowohl von den Wirkungsschwerpunkten wie von den unerwünschten Begleiteffekten her bestätigten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung demnach die bisherigen klinischen Erfahrungen mit IMIPRAMIN, die eingangs ausführlich dargestellt sind. Der Behandlungserfolg in Relation zu den Nebenwirkungen spricht dafür, daß die Tagesdosis mit 200 mg ausreichend hoch angesetzt war.

Es fiel grundsätzlich auf, daß in der IMIPRAMIN-Gruppe der Therapieerfolg und die Häufigkeit der Nebenwirkungen bzw. der Bedarf

an Zusatzmedikamenten positiv korrelierten, während dies bei den AHR-1118-Patienten nicht der Fall war.

Bei sämtlichen IMIPRAMIN-Patienten sowie bei fast allen AHR-1118-Patienten wurden zu Behandlungsbeginn Schlafstörungen verzeichnet, die in beiden Gruppen im Laufe der Behandlung an Häufigkeit abnahmen. Die Ein- und Durchschlafstörungen sind in den meisten Fällen sicherlich der somatischen Ebene der Depression zuzuordnen, wobei die Frage offen bleibt, inwieweit es sich z.T. auch um Nebenwirkungen der Medikamente handelt.

Die AMDP-Befunde wurden zusätzlich nach den Syndromen von BAUMANN und ANGST ausgewertet. Auf zwei der Syndrome wirkte IMIPRAMIN signifikant besser: auf das somatisch-depressive und auf das hypochondrische Syndrom. Diesen Syndromen sind Einzelmerkmale zugeordnet, die sich größtenteils auch nach dem Cochran- bzw. McNemar-Verfahren vorwiegend unter IMIPRAMIN besserten, womit die Syndromverläufe sich u.a. erklären lassen. Die übrigen graphisch dargestellten Syndrome, das gehemmt-depressive und das apathische Syndrom, weisen keinen Verlaufsunterschied zwischen AHR-1118 und IMIPRAMIN auf, der Verlauf ist ebenfalls mit der Einzelsymptomauswertung in Einklang zu bringen. Dies gilt auch für das vegetative und das neurologische Syndrom.

Insgesamt zeichneten sich demnach in der AMDP-Auswertung sowohl

ein breiteres Wirkungsspektrum von IMIPRAMIN als auch Unterschiede in der Zielsymptomatik beider Medikamente ab, wobei jedoch angesichts der kleinen Patientenzahl bestenfalls von Tendenzen gesprochen werden kann. Während IMIPRAMIN Antrieb, Affektstörungen und somatische Symptome besserte, beeinflusste AHR-1118 Kontaktstörung, Gedächtnis- und Denkstörungen. Dabei sind hauptsächlich die Wirkungsunterschiede bei Konzentrationsstörungen und Denkhemmung sowie bei den Antriebsstörungen und bei der Angstsymptomatik bedeutsam, da sich diese Symptome vom anfänglichen Ausprägungsgrad her optimal vergleichen lassen. Zu allen anderen Merkmalen ist zu sagen, daß sie in der Gruppe, in der sich keine signifikante Besserung nachweisen ließ, auch weniger ausgeprägt waren, d.h. daß sich das jeweilige Medikament auch weniger deutlich gegen diese Symptome richten konnte. Außer bei den oben genannten Symptomen mit vergleichbarem Ausprägungsgrad sind demnach Wirkungsunterschiede mit dieser Einschränkung zu betrachten. Die bessere Verträglichkeit von AHR-1118 steht jedoch außer Zweifel.

Obwohl die AMDP-Auswertung und das Verhältnis Responder zu Non-Responder eine größere antidepressive Wirksamkeit von IMIPRAMIN nahelegen, ließ sich - wie beschrieben - im Verlauf der Werte der HAMILTON-Skala und V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala kein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen den beiden Medikamenten nachweisen. Jedoch war auch in der HAMILTON-Kurve (Abbildung 1, Seite 33) unter IMIPRAMIN die Besserung früher statistisch signifikant und in der zweiten Behandlungshälfte stetiger.

In der Nachbehandlung besserten sich drei Non-Responder-Patienten der AHR-1118-Gruppe unter dem anschließend verordneten Antidepressivum. Beim Non-Responder-Patienten der IMIPRAMIN-Gruppe blieb zunächst auch das nachfolgende Antidepressivum sowie die Elektrokrampftherapie erfolglos. Dies könnte ebenfalls unter die Hinweise auf eine größere Wirksamkeit von IMIPRAMIN gegenüber AHR-1118 eingereicht werden.

Es ergaben sich keinerlei Anhalte für einen zeitlich unterschiedlichen Wirkungseintritt beider Medikamente. Bei vielen Symptomen war ein Wirkungsschwerpunkt in der zweiten Behandlungshälfte festzustellen, was dafür spricht, klinische Prüfungen dieser Art auf mindestens vier Wochen anzusetzen.

Insgesamt läßt sich AHR-1118 von der Zielsymptomatik her noch nicht in die bekannten Schemata der Antidepressiva einordnen. Die im Wirkungsprofil wie in den Nebenwirkungen erwartete Ähnlichkeit mit den Antidepressiva der IMIPRAMIN-Gruppe bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht. Die in der Studie von J.CARRANZA beobachteten Unterschiede zu AMITRIPTYLIN scheinen geringer zu sein als die hier ermittelten zu IMIPRAMIN. Da ein antidepressiver Effekt von AHR-1118 sicher vorhanden ist, sind weitere Doppelblindversuche mit bekannten Antidepressiva wünschenswert, um ein schärferes Bild von möglichen Indikationsschwerpunkten zu erhalten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Trotz einer Vielzahl derzeit verfügbarer antidepressiver Medikamente ist das Problem der pharmakologischen Behandlung depressiver Syndrome noch nicht vollends gelöst.

In der vorliegenden Doppelblindstudie wurde das neu entwickelte Präparat AHR-1118 gegen IMIPRAMIN geprüft. Die bisherigen Forschungsergebnisse berechtigten zur Annahme eines antidepressiven Effektes von AHR-1118.

Im Rahmen einer Multizenterstudie wurden insgesamt 92 Patienten untersucht. Hier werden die Ergebnisse der Psychiatrischen Klinik der Universität München beschrieben, an der 17 Patienten mit der Diagnose Endogene Depression unter den genannten Doppelblindbedingungen behandelt wurden. Jeweils 28 Tage lang erhielten 9 Patienten IMIPRAMIN in einer Tagesdosis von 200 mg, 8 Patienten AHR-1118 in einer Tagesdosis von 150 mg. In drei Fällen wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen.

Die psychopathologischen Befunde wurden wöchentlich anhand der Depressionsskalen von HAMILTON und KELLNER, der Befundbögen 3 und 4 des AMDP-Systems und der Selbstbeurteilungsskala von ZUNG erhoben, im Abstand von zwei Tagen mit der V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala.

Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

1. Die Werte der HAMILTON-Skala und der V.ZERSSEN-Befindlichkeitsskala besserten sich sowohl unter IMIPRAMIN als auch unter AHR-1118 signifikant ohne nachweisbaren Verlaufsunterschied zwischen beiden Patientengruppen.
2. In der AMDP-Einzelsymptomauswertung besserten sich unter IMIPRAMIN signifikant depressive Gefühls- und Antriebsstörungen sowie somatische Depressionssymptome. AHR-1118 beeinflusste eine geringere Anzahl von Einzelsymptomen als IMIPRAMIN. Die Wirkung auf Affektstörungen war gering, eine Besserung der Antriebsstörungen kaum nachweisbar. Depressive Denkstörungen und verminderte Merkfähigkeit besserten sich jedoch vorwiegend unter AHR-1118 signifikant.
3. Bei den AMDP-Syndromen nach BAUMANN und ANGST zeigte IMIPRAMIN beim somatisch-depressiven und beim hypochondrischen Syndrom eine stärkere Wirksamkeit als AHR-1118. Die Syndromverläufe stimmen mit den oben genannten Ergebnissen der Einzelsymptomauswertung überein.
4. Nach allgemeinen Kriterien betrug das Verhältnis Responder zu Non-Responder in der IMIPRAMIN-Gruppe 6:1, in der AHR-1118-Gruppe 3:4. Drei Non-Responder der AHR-1118-Gruppe wurden erfolgreich mit dem anschließend verordneten Antidepressivum behandelt. Diese Ergebnisse sowie die AMDP-Auswertung

sprechen demnach für eine größere antidepressive Wirksamkeit von IMIPRAMIN gegenüber AHR-1118.

5. Unter IMIPRAMIN traten eine Reihe von Nebenwirkungen auf, am häufigsten Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen und orthostatische Dysregulation. AHR-1118 erwies sich bis auf vermehrt beobachtetes Hitzegefühl als gut verträglich.
6. Zusatzmedikamente waren v.a. zur Behandlung von Schlafstörungen in Form von Hypnotika erforderlich. In der IMIPRAMIN-Gruppe wurden - entsprechend den genannten Nebenwirkungen - auch Tranquilizer, Antihypotonika und Laxantien verordnet. Im Unterschied zur AHR-1118-Gruppe waren vorwiegend Responder betroffen.
7. In der vorliegenden Untersuchung zeigte AHR-1118 weder in den Wirkungsschwerpunkten noch in Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen Ähnlichkeit mit IMIPRAMIN. Die mehrmals geäußerte Vermutung (12, 15), AHR-1118 stehe den Antidepressiva der IMIPRAMIN-Gruppe nahe, kann nicht bestätigt werden.
8. Mit Ausnahme von zwei Fällen wurde beobachtet, daß der circadiane Sekretionsrhythmus von Cortisol, der während der depressiven Phase gestört war, sich unter beiden Medikamenten bei klinischer Besserung wieder dem Normalverlauf näherte.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Benkert/Hippius Psychiatrische Pharmakotherapie
Springer-Verlag, 1976
- (2) Bielski, R.J. und Prediction of Tricyclic Antidepressant Response
Friedel, R.O. Arch. Gen. Psych. 33, 1479-89, 1976
- (3) Wittenborn, J.R. et al A Comparison of Antidepressant Medications in Neurotic and Psychotic Patients
Arch. Gen. Psych. 32, 1172-76, 1975
- (4) Watanabe, S. et al Doubleblind Comparison of Lithium Carbonate and Imipramine in Treatment of Depression
Arch. Gen. Psych. 32, 659-68, 1975
- (5) A.H.Robins Company, Richmond/Virginia, 1976
Protokoll zur Durchführung der Doppelblindstudie AHR-1118 gegen IMIPRAMIN
- (6) Simpson, G.M. et al Two Dosages of Imipramine in Hospitalized Endogenous and Neurotic Depressives
Arch. Gen. Psych. 33, 1093-1102, 1976
- (7) Glassman, A.H. et al Plasma Levels of Imipramine and Clinical Outcome
Psychopharmacol. Bull. 14, 27-28, 1975
- (8) Glassman, A.H. et al Clinical Implications of Imipramine Plasma Levels for Depressive Illness
Arch. Gen. Psych. 34, 197-204, 1977
- (9) Gram, L.F. et al Factors Influencing Pharmacokinetics and Clinical Effects of Tricyclic Antidepressants, Depressive Disorders, Symposium Rome 1977, Schattauer Verlag 1978
- (10) Shangvi, Bindler und Gershon, Life Sci., 8, Part 1, 99, 1969
- (11) Da Vanza, Franko, Funderburk und Ward The Pharmacology and Acute Toxicology of AHR-1118
a Report from the Department of Pharmacology, A.H.Robins Company, Inc., January 12, 1968

- (12) Johnson, D.N., Funderburk, W.H. and Ward, J.W.
Central Effects of AHR-1118
Federation Proceedings, 28 (2), March-
April 1969
- (13) Forschungsbericht der A.H. Robins Company zu AHR-1118,
Richmond/Virginia, 1976
- (14) Mocetti, T. Kardiotoxische Medikamente
Hans Huber Verlag, Bern, Stuttgart,
Wien, 1977
- (15) Carranza, J., Saldana, H. and Ramirez, A.
Double-blind Evaluation of AHR-1118
and Amitriptyline in Depressed Pa-
tients
Curr.Ther.Res.20, (4), 552-56, Oct.1976
- (16) Bortz, J. Lehrbuch der Statistik
Springer-Verlag, 1977
- (17) Cochran, W.G. Stichprobenverfahren
De Gruyter Verlag, Berlin, 1972
- (18) McNemar, Q. Psychological Statistics
New York, Wiley, 1969
- (19) Hamilton, M. Development of a Rating Scale for
Primary Depressive Illness
Br.J.Soc.Clin.Psychiat., 6, 278-96, 1976
- (20) V.Zerssen, D. et al Die Befindlichkeitsskala (Bf-S) - ein
einfaches Instrument zur Objektivie-
rung von Befindlichkeitsstörungen,
Arzneimittelforschung, 20 (7),
714-18, 1970
- (21) Sachar, E.J. Disrupted 24-Hour-Patterns of Cortisol
Secretion in Psychotic Depression
Arch. Gen. Psych., 28, 19-24, 1973
- (22) Sachar, E.J. Neuroendocrine Studies of Depressive
Illness
Pharmacopsych. 9, 11-17, 1976
- (23) Matussek, N. Neuroendokrinologische Untersuchungen
bei depressiven Syndromen, Nervenarzt,
49, 569-75, 1978

LEBENS LAUF

=====

- | | |
|------------------------|--|
| Am 5.10.1954 | geboren in Cham als leztes von fünf Kindern einer Lehrersfamilie |
| von 1961 - 1965 | Besuch der Volksschule in Regensburg |
| von 1965 - 1974 | Besuch des Neusprachlichen Zweiges des von-Müller-Gymnasiums in Regensburg |
| Juni 1974 | Abschluß des Gymnasiums mit dem Reifezeugnis |
| von 1974 - 1977 | Studium der Medizin an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg; während dieser Zeit: |
| 1976 | Ärztliche Vorprüfung |
| 1977 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| ab Wintersemester 1977 | Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München |
| 1978 | Beginn der Promotionsarbeit an der Psychiatrischen Klinik der Universität München |
| März 1980 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 1981 | Voraussichtlich Studienabschluß mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

